

Année: 2021

Thèse N°: 361

# DEFICIT EN ZINC : MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES CHEZ L'ENFANT

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Madame Hanane BENALI**  
*Née le 06 Août 1995 à Kenitra*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés :** Zinc; Enfant; Carence; Manifestations cliniques ; Traitement

### Membres du Jury :

**Monsieur Abdelali BENTAHILA**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Fatima JABOUIRIK**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Saida TELLAL**

Professeur de Biochimie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V**

**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

**RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**  
**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**  
Mr. Mohamed KARRA

\*Enseignant militaire

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS  
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)  
Anesthésie - Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)  
Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)  
Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - [Directeur du CHIS](#)  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)  
Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

\*Enseignant militaire

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Directeur Hôp.Cheikh Zaid](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

\*Enseignant militaire

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HROUA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie  
  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
  
Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie

\*Enseignant militaire

Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

\*Enseignant militaire

### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhoussaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamyia  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*

Réanimation médicale  
Pneumo ptisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo ptisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique

\*Enseignant militaire

Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezhia \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

#### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

#### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

#### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

#### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSGHIR Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha \*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE

Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie

\*Enseignant militaire

Pr.EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr.EL HARTI Jaouad  
 Pr.EL JAOUADI Rachid \*  
 Pr.EL KABABRI Maria  
 Pr.EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr.EL KHLOUFI Samir  
 Pr.EL KORAICHI Alae  
 Pr.EN-NOUALI Hassane \*  
 Pr.ERRGUIG Laila  
 Pr.FIKRI Meryem  
 Pr.GHFIR Imade  
 Pr.IMANE Zineb  
 Pr.IRAQI Hind  
 Pr.KABBAJ Hakima  
 Pr.KADIRI Mohamed \*  
 Pr.LATIB Rachida  
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr.MEDDAH Bouchra  
 Pr.MELHAOUI Adyl  
 Pr.MRABTI Hind  
 Pr.NEJJARI Rachid  
 Pr.OUBEJJA Houda  
 Pr.OUKABLI Mohamed \*  
 Pr.RAHALI Younes  
 Pr.RATBI Ilham  
 Pr.RAHMANI Mounia  
 Pr.REDA Karim \*  
 Pr.REGRAGUI Wafa  
 Pr.RKAIN Hanan  
 Pr.ROSTOM Samira  
 Pr.ROUAS Lamiaa  
 Pr.ROUIBAA Fedoua \*  
 Pr.SALIHOUN Mouna  
 Pr.SAYAH Rochde  
 Pr.SEDDIK Hassan \*  
 Pr.ZERHOUNI Hicham  
 Pr.ZINE Ali \*

**AVRIL 2013**

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed \*  
 Pr.BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss \*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale \*  
 Pr. HERRAK Laila  
 Pr. JEAIDI Anass \*  
 Pr. KOUACH Jaouad\*  
 Pr. MAKRAM Sanaa \*  
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
 Pr. SEKKACH Youssef\*  
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Toxicologie  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie  
 Pneumologie  
 Hématologie Biologique  
 Gynécologie-Obstétrique  
 Pharmacologie  
 CCV  
 Médecine Interne  
 Gynécologie-Obstétrique

\*Enseignant militaire

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

**PROFESSEURS AGREGES :****JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

**JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

**MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie  
Rhumatologie

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

\*Enseignant militaire

## **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

\*Enseignant militaire

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <b><u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u></b>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### **PROFESSEURS HABILITES :**

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

\*Enseignant militaire

# *Dédicaces*



***A mes chers parents :***

*Aux deux êtres chers qui ont fait tant de sacrifices pour mon éducation et mes études, qui m'ont comblé par leur soutien générosité et amour. Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de ma vive reconnaissance et de mon profond amour.*

*J'y suis arrivée... enfin et c'est grâce à vous.*

*Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé et longue vie.*

***A l'amour de ma vie Khalid :***

*Les mots m'échappent devant l'intensité de ce que j'ai envie de t'exprimer... Je t'aime.*

*Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, pour ta patience, ta compréhension, ton soutien, ta présence, ton amitié, ton amour, merci pour tous les sourires que tu dessines sur mes lèvres, pour le baume que tu me mets au cœur, merci pour la joie de vivre que je retrouve...*

*Tu es ma source inépuisable de force et d'énergie.*

*Merci d'être là.*

***A mon tout petit cœur Alya :***

*Tu as déjà tout changé, tu m'as ouvert les yeux sur là où l'importance doit être posée dès l'instant où j'ai vu tes premiers millimètres en noir et blanc. Tu es mon petit miracle...*

*A bientôt mon amour.*

***A mes deux sœurs : Aya et Rajae***

***A la mémoire de mon grand-père BENALI Ibrahim :***

*Tu resteras toujours présent dans mon cœur...*

***A ma grande famille : BENALI et BOUKHARRAZE.***

***A mes très chers amis : KAMAL Chaymaa, ELGHRIB Salma,  
BENOUAHI Sara, AJRAFI Mouhcin***

*Amis et confidents, vous êtes vraiment uniques... Merci pour tout, je vous  
adore. Mais que serait la vie sans vous ?*



# *Remerciements*



***A mon maître et rapporteur de thèse***

***Madame JABOURIK.F***

***Professeur de Pédiatrie***

*Chère professeur, j'ai eu la chance de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos valeurs.*

*Votre sérieux et compétence m'ont énormément marqué.*

*Veillez Madame trouver ici l'expression de ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

***A mon maître président et juge de thèse***

***Monsieur BENTAHILA.A***

***Professeur de Pédiatrie***

*Je vous remercie vivement pour votre modestie.*

*Je suis très reconnaissante de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de  
juger mon travail.*

*Veillez croire, cher maître, à l'assurance de mon respect et ma considération.*

***A mon maître et juge de thèse***

***Madame TELLAL.S***

***Professeur de Biochimie***

*Je suis très honorée de vous avoir parmi ce jury de thèse.*

*Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de l'estime que je porte à  
votre personne.*

*Veillez croire à mes sincères remerciements.*



# *Liste des illustrations*



## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> Répartition du zinc au niveau cellulaire .....	5
<b>Figure 2 :</b> Voies d'absorption au niveau de la barrière en brosse et devenir du Zinc dans l'organisme : dans l'entérocyte, passage au niveau du sang puis stockage dans le foie ZIP ...	13
<b>Figure 3 :</b> Schéma récapitulatif de l'absorption, distribution, métabolisme eainsi que de l'excrétion et élimination du Zinc .....	15
<b>Figure 4 :</b> Courbes d'élimination du Zinc en fonction du temps (en jours) dans les feces (haut) ou dans les urines (bas). Modèle compartimental réalisé grâce à l'utilisation d'isotope radioactif de Zinc (traceur) lors d'une diète normale (□) ou en état de déplétion (□), d'après King et al., 2001 (7).....	17
<b>Figure 6 :</b> Lésions érythémato-squameuses érosives au niveau du siège et visage chez un nourrisson qui a une carence en zinc .....	36
<b>Figure 7 :</b> Lésions maculaires d'allure verruqueuses et squameuses chez un adolescent atteint d'épidermodysplasie verruciforme. ....	38
<b>Figure 8 :</b> Lésions érythémateuses symétriques chez un enfant atteint de pellagre.....	44
<b>Figure 9 :</b> Alopécie chez un enfant atteint d'acrodermatite enthéropatique.....	46
<b>Figure 10 :</b> Plaques alopeciques circulaires chez un enfant atteint de pelade. ....	47
<b>Figure 11 :</b> Forme papulo-pustuleuse : Acné vulgaire chez une adolescente.....	51
<b>Figure 12 :</b> Forme nodulaire : Acné conglobata chez un adolescent.....	51
<b>Figure 13 :</b> La répartition des transporteurs de Zinc dans les différentes couches de la peau ainsi qu'au niveau des différents types cellulaires (99).....	60
<b>Figure 14 :</b> Atteinte cutanée périorificielle de l'AE : anogenitale, péri-auriculaire, périoculaire et périorale. ....	62
<b>Figure 15 :</b> Atteinte cutanée acrale de l'AE. ....	62
<b>Figure 16 :</b> Autres localisations de l'atteinte cutanée de l'AE : genoux et membres. ....	63
<b>Figure 17 :</b> Atteinte des phanères dans le cadre d'AE. ....	63

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Apports nutritionnels pour les différentes catégories populationnelles selon L'OMS pour le zinc .....	7
<b>Tableau 2 :</b> Apports maximaux recommandés en vitamines et minéraux pour les différentes catégories de population selon l'organisation mondiale de la santé.....	8
<b>Tableau 3 :</b> Besoins Nutritionnels Moyens de zinc pour les enfants selon l'IZiNCG et l'EFSA (35) .....	40
<b>Tableau 4 :</b> Relation entre la sévérité de l'acné et le dosage de Zinc dans le sang ( $\mu\text{g/gL}$ ). ...	49
<b>Tableau 5 :</b> Manifestations cliniques de la carence en zinc.....	55
<b>Tableau 6 :</b> Système de classification étiologique du zinc carence dans la population pédiatrique.....	57

# *Sommaire*



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Chapitre I : Le zinc</b> .....	3
A. Définition du zinc .....	4
B. Place du zinc au niveau de l’OMS.....	6
C. Source, besoins et apports alimentaires .....	9
D. Homéostasie du zinc .....	11
1. Absorption.....	11
2. Distribution dans le métabolisme .....	12
9. Excrétion et élimination .....	14
14. Régulation et physiologie.....	15
E. Rôles du zinc dans l'organisme.....	18
1. Rôle biochimique.....	18
1.1. Dans les métalloenzymes.....	18
1.2. Dans le métabolisme d'hormones.....	19
1.3. Dans l'expression des gènes et dans la transcription de l'ADN .....	19
2. Rôle physiologique .....	20
2.1. Croissance et multiplication cellulaire .....	20
2.2. Intégrité cutanée et cicatrisation .....	21
2.3. Protection contre les radicaux libres .....	21
2.4. Métabolisme osseux .....	22
2.5. Immunité.....	22
2.6. Fonction cérébrale .....	22
2.7. Inflammation.....	23
3. Rôle comme antioxydant.....	23
<b>Chapitre II: Place du zinc en dermatologie</b> .....	24
A. Homéostasie du zinc dans la peau .....	26
1. Structure de la peau.....	26
2. Transporteurs de zinc .....	27

3.	Les métallothionéines .....	28
4.	Niveaux de zinc dans la peau .....	29
5.	Carence en zinc dans la peau.....	30
B.	Zinc et infections virales .....	31
C.	Troubles cutanés causés par des mutations des transporteurs de Zinc.....	35
1.	Mutation ZIP4 (Acrodermatite entéropathique).....	35
2.	Mutation ZIP13 : Forme dysplasique de Spondylocheiro du syndrome d'Ehlers-Danlos .....	36
3.	Mutation ZnT2 : Déficit néonatal transitoire en Zn.....	36
D.	Troubles cutanés causés par une dérégulation des transporteurs de Zinc.....	37
1.	L'épidermodysplasie verruciforme .....	37
1.1.	Physiopathologie .....	37
1.2.	Clinique .....	37
1.3.	Traitement.....	38
E.	Troubles cutanés associés à une carence en Zn.....	39
1.	Valeurs nutritionnelles de référence .....	39
2.	Risques en cas de carence .....	41
3.	Maladies de carence nutritionnelle .....	41
3.1.	Érythème migrateur nécrolytique.....	41
3.1.1.	Physiopathologie .....	41
3.1.2.	Clinique.....	42
3.1.3.	Traitement .....	42
3.2.	Pellagre .....	43
3.2.1.	Physiopathologie .....	43
3.2.2.	Clinique.....	44
3.2.3.	Traitement .....	44
3.3.	Carence en biotine.....	45
4.	Alopécie .....	45
4.1.	Alopécie dans l'acrodermatite entéropathique .....	46

4.2. Alopecie Areata.....	47
5. Acné inflammatoire .....	48
5.1. Physiopathologie.....	48
5.2. Diagnostic et signes cliniques.....	50
5.3. Prise en charge .....	52
6. Plaies cutanées et ulcères .....	53
7. Pathologies spécifiques .....	54
7.1. Généralités sur les signes cliniques.....	54
7.2. Déficit héréditaire : acrodermatite entéropathique.....	59
7.2.1. Physiopathologie .....	59
7.2.2. Diagnostic et signes cliniques .....	61
7.2.3. Prise en charge .....	63
7.3. Déficit acquis : pseudoacrodermatite entéropathique .....	65
7.3.1. Diagnostic .....	65
7.3.2. Traitement .....	66
<b>Conclusion</b> .....	<b>67</b>
<b>Résumés</b> .....	<b>69</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>73</b>



# *Introduction*



Les enfants constituent une part substantielle de la population mondiale qui ne cesse de croître et la malnutrition est l'un des problèmes les plus graves auxquels ils sont confrontés dans le monde aujourd'hui.

La malnutrition due aux carences en macronutriments est en baisse grâce aux études réalisées et aux précautions prises, tandis que les carences en micronutriments gagnent en importance.

Le zinc est un micronutriment important pour une croissance et un développement normal. La carence en zinc est l'une des carences en micronutriments les plus répandues.

Le zinc est un oligo-élément essentiel aux systèmes nerveux gastro-intestinal, immunitaire, tégumentaire, reproducteur et central.

La carence en zinc est répandue dans de nombreuses régions du monde et est une condition diagnostique difficile.

Les manifestations cutanées surviennent généralement en cas de carence en zinc modérée à sévère et se présentent sous forme d'alopecie et de dermatite dans les régions périorale, acrale et périnéale.

La carence en zinc est un processus pathologique potentiellement mortel. On estime qu'elle contribue à plus d'un demi-million de décès par an chez les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans.

L'objectif de ce travail est de se concentrer sur les manifestations cutanées, le diagnostic et le traitement de la carence en zinc chez l'enfant.



# *Chapitre I : Le zinc*



## A. Définition du zinc

Le mot « zinc » dérive de l'ancien allemand « zinke » et qui signifie pointe acérée ou dent, du fait de la forme de certaines particules de ce dernier.

Le rôle du zinc en pathologie humaine a été démontré par Prasad, en 1958. Il découvrit la carence en zinc chez 11 patients souffrant de troubles similaires (nanisme, hypogonadisme, hépato- splénomégalie et anémie par carence en fer) faisant suite à un régime particulier de pain de froment et très peu de protéines animales(8) .

C'est l'oligo-élément le plus quantitativement important dans notre organisme après le fer. Il est essentiel et agit comme cofacteur enzymatique dans de nombreux processus métaboliques de l'être humain.

Le zinc est un métal du groupe IIB selon la classification de Mendeleiev. Il a une masse molaire de 65,37 g/mol avec un numéro atomique « 30 ». Le zinc a un degré d'oxydation +2 donc sa forme ionisée est  $Zn^{2+}$ .

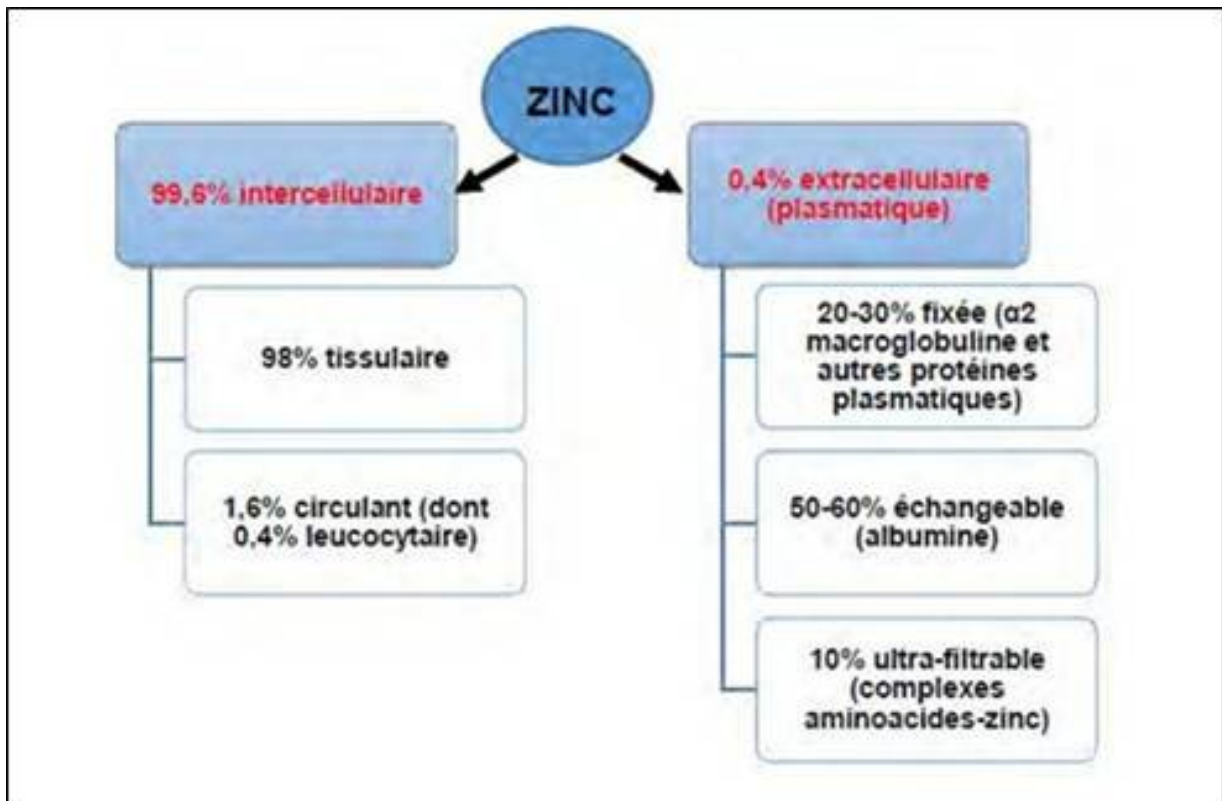
Comme la majorité des oligoéléments, il forme des complexes avec les acides aminés et protéines au niveau des groupements thiol, amine ou imidazole, donc il ne circule pas sous forme libre dans le sang.

Il y a 2,5 g de zinc dans le corps, réparti selon les pourcentages suivants :

- 30% dans les os.
- 60% dans les muscles.
- 1,5% dans le cerveau.
- 5% dans le foie.
- 6% dans la peau.

- Enfin moins de 1% dans le rein, le cœur et les cheveux.

Cette répartition diffère d'une personne à une autre notamment selon l'âge, par exemple un nouveau-né aura plus de zinc au niveau du foie et des os. Son renouvellement est lent dans le cerveau, les cheveux et dans les os, mais il est rapidement mobilisable au niveau des muscles. Au niveau des éléments du sang, le zinc est plus concentré que dans le plasma (0,1% dans le plasma).



**Figure 1 :** Répartition du zinc au niveau cellulaire

## **B. Place du zinc au niveau de l'OMS**

L'organisation mondiale de la santé a émis des recommandations pour l'apport en Zinc selon les différentes catégories de la population. Ces différentes valeurs se basent sur des approches factorielles parce qu'il n'y a pas de biomarqueur spécifique et sensible qui permettra de déterminer le statut du zinc.

Cela nécessite donc de déterminer premièrement les besoins physiologiques en nutriments et lorsqu'on parle de « besoin » on désigne la quantité nécessaire, apportée par l'alimentation, pour prévenir un déficit ou même parfois un excès et que le corps fonctionne de façon optimale : cela suit une courbe dose-effet. Ainsi, les besoins physiologiques correspondront à la fois à la compensation des pertes fécales et urinaires et à l'utilisation par les tissus, auxquelles s'ajoutent les besoins spécifiques pour certaines catégories de personnes (croissance, lactation, grossesse, etc...).

Ensuite, on peut calculer les apports recommandés estimés correspondant à la quantité à consommer pour couvrir les besoins de la population concernée.

Sans oublier, qu'il faudra prendre en compte la biodisponibilité de l'élément dans les aliments ainsi que la Fraction Absorbée pour ajuster les valeurs de référence.

Les apports nutritionnels recommandés par l’OMS sont indiqués dans le tableau suivant :

**Tableau 1** : Apports nutritionnels pour les différentes catégories populationnelles selon L'OMS pour le zinc

<b>Apports nutritionnels recommandés (RNI) établis par la FAO/OMS pour divers sous-groupes de population</b>						
<b>Élément nutritif (unité)</b>	<b>Enfants 1-3 ans</b>	<b>Enfants 4-6 ans</b>	<b>Femmes 19-50 ans</b>	<b>Femmes enceintes, deuxième trimestre</b>	<b>Femmes allaitantes, 0-3 mois</b>	<b>Hommes 19-50 ans</b>
Vitamine A (µg RE)*	400	450	500	800	850	600
Vitamine D (µg) <sup>b</sup>	5	5	5	5	5	5
Vitamine E (mg D-tocophérol)	5,0	5,0	7,5	7,5	7,5	10,0
Vitamine C (mg)	30	30	45	55	70	45
Thiamine (vitamine B1) (mg)	0,5	0,6	1,1	1,4	1,5	1,2
Riboflavine (vitamine B2) (mg)	0,5	0,6	1,1	1,4	1,6	1,3
Niacine (vitamine B3) (mg NE)	6	8	14	18	17	16
Vitamine B6 (mg)	0,5	0,6	1,3	1,9	2,0	1,3
Folates (µg DFE) <sup>c</sup>	150	200	400	600	500	400
Vitamine B12 (µg)	0,9	1,2	2,4	2,6	2,8	2,4
Fer (mg) <sup>d</sup>						
■ Biodisponibilité 15%	3,9	4,2	19,6	>50,0	10,0	9,1
■ Biodisponibilité 10%	5,8	6,3	29,4	>50,0	15,0	13,7
■ Biodisponibilité 5%	11,6	12,6	58,8	>50,0	30,0	27,4
Zinc (mg) <sup>e</sup>						
■ Biodisponibilité élevée	2,4	2,9	3,0	4,2	5,8	4,2
■ Biodisponibilité moyenne	>4,1	4,8	4,9	7,0	9,5	7,0
■ Biodisponibilité faible	>8,3	9,6	9,8	14,0	19,0	14,0
Calcium (mg)	500	600	1000	1000	1000	1000
Sélénium (µg)	17	22	26	28	35	34
Iode (µg)	90	90	150	200	200	150

**Tableau 2 :** Apports maximaux recommandés en vitamines et minéraux pour les différentes catégories de population selon l'OMS

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

### C. Source, besoins et apports alimentaires

Les besoins en zinc sont estimés à 12 mg par jour chez l'adulte, **9 mg** par jour chez l'enfant de 7-9 ans, 7 mg par jour chez l'enfant de 4-6 ans et 6 mg par jour chez l'enfant âgé de 1-3 ans.

Le zinc est l'oligo-élément le plus sensible au déficit, du fait des nombreuses interférences alimentaires (8,9).

Il est présent en quantité importante dans les aliments d'origine animale : viandes, poissons, fruits de mer (huîtres), abats. Ainsi que Les céréales complètes, les légumineuses telles que lentilles et graines de soja et les légumes secs (amandes, noix) en contiennent également. Par contre, nous le retrouvons en faible quantité dans les légumes verts, le sucre et les fruits (8).

De plus, la biodisponibilité du zinc et sa teneur dans l'organisme ne dépendent pas uniquement des apports (aliments riches en zinc). Beaucoup de facteurs et de situations physiologiques peuvent influencer la résorption du zinc à savoir :

- Facteurs inhibants l'absorption en zinc : l'acide phytique (dans le soja), phosphates, fibres alimentaires (cellulose, hémicellulose, lignine), caséine, fer à haute dose, cuivre et calcium.
- Facteurs stimulants l'absorption en zinc : lactose, vin, EDTA, ligand du zinc dans le lait, protéines animales, acides aminés (histidine, cystéine), acides organiques (citrate) et peptides.

Remarque : Le calcium n'a pas d'effet direct sur l'absorption, mais associé à l'acide phytique, il peut affecter cette absorption.

Le cuivre comme le fer exerce également un effet compétitif sur l'absorption en zinc. Avec le cuivre, les apports alimentaires entraînent rarement des doses nécessaires à l'apparition de cet effet. Alors que le fer est un vrai antagoniste, cette interaction apparaît pour les formes minérales de fer, mais pas avec le fer de l'hémoglobine.

Les céréales sont également riches en zinc, mais un régime à base de pain complet, peut donner lieu à une carence, due aux effets chélateurs puissants de l'acide phytique et des fibres végétales de blé (8).

## **D. Homéostasie du zinc**

### **1. Absorption**

L'absorption du zinc se fait généralement au niveau du jéjunum avec une faible quantité au niveau du duodénum.

Le mécanisme de l'absorption se résume en la formation et la captation de complexes par la bordure en brosse. En effet, le zinc arrivant de l'alimentation est toujours sous forme dissociée (Zinc  $2+$ ), donc doit impérativement se lier à des acides aminés ou des ligands pour pouvoir être absorbé. Sinon il pourra entrer par le Divalent Cation Transporteur qui est non spécifique du zinc ou via les transporteurs spécifiques, les ZIP.

Normalement les transporteurs ne se saturent jamais à dose physiologique, ce qui permet l'adaptation de l'absorption si les apports varient et dépassent les normes. A très forte dose, l'annonce d'un phénomène de diffusion transcellulaire passive existe (1). Cette absorption va être modifiée par des facteurs principalement alimentaires : à savoir augmentée par les protéines et acides aminés ainsi que les acides gras insaturés, et diminuée par les phytates, les folates et la présence d'autres métaux.

On peut aussi noter l'existence d'une compétition entre le fer ,zinc et cuivre au niveau des métallothionéines (1,2).

L'adaptation de l'absorption dépend essentiellement de l'apport alimentaire d'une part à savoir que le rendement d'absorption se double si l'individu suit un régime pauvre en zinc et vice versa, et de plusieurs facteurs physiologiques d'autre part : le vieillissement entraîne une baisse de l'absorption alors que celle-ci augmente durant la lactation (2).

## 2. Distribution dans le métabolisme

Suite à l'absorption, le zinc va se distribuer initialement au niveau de la cellule intestinale ce qui constituera le pool labile. Ainsi, il sera utilisé soit en se fixant sur les métalloenzymes in situ, soit stocké en intracellulaire en se fixant sur les métallothionéines ou bien il passe dans le sang grâce à l'excrétion par la membrane basolatérale de la cellule intestinale.

Un régime pauvre en zinc, conduira à un plus grand passage dans la circulation sanguine suite à un défaut de synthèse de métallothionéines, au contraire s'il y a un apport excessif en zinc, l'absorption sera faible suite à une forte synthèse de métallothionéines et donc une forte séquestration du zinc dans l'entérocyte (3,4).

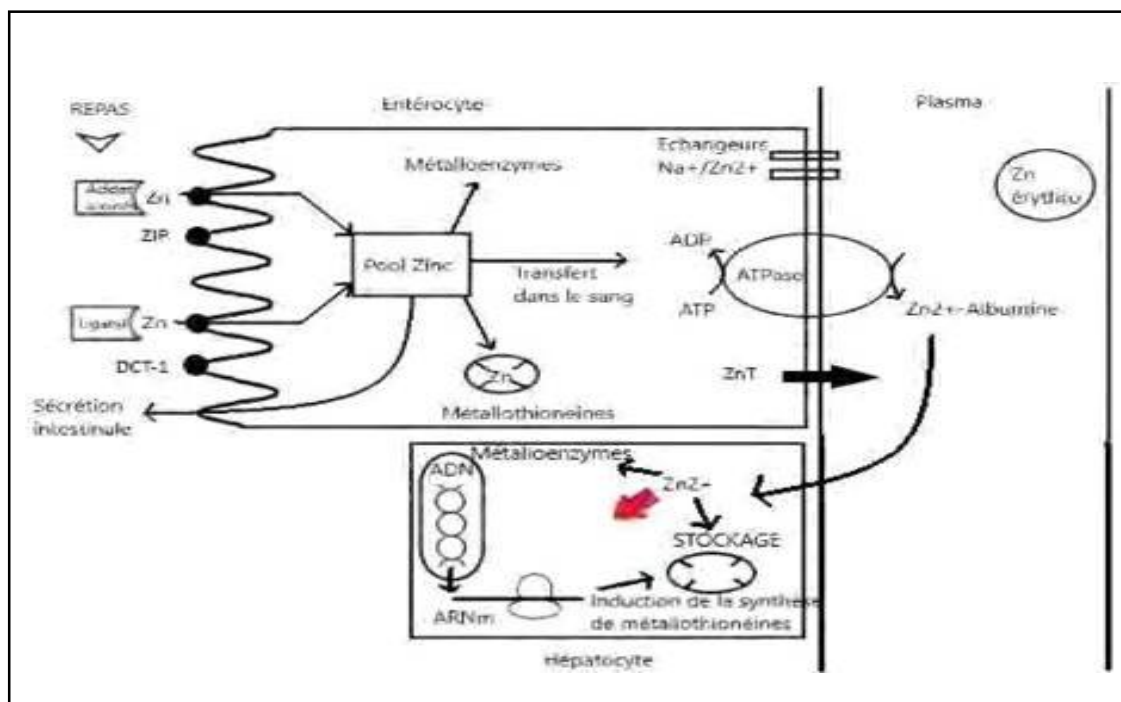
Le transfert au niveau du sang est assuré à travers la membrane basolatérale des entérocytes grâce à des transporteurs de la famille des ZnT (Zinc Transporteurs) qui sont des protéines d'efflux spécifiques, l'expression de ces transporteurs ubiquitaires va dépendre de la concentration en zinc.

Le passage transmembranaire du zinc s'assure par deux autres mécanismes qui sont : le gradient électrochimique créé grâce à une ATPase et la présence de pompes secondaires  $\text{Na}^+/\text{Zn}^{2+}$  (surtout décrites au niveau des neurones) (1).

Au niveau du sang, le zinc va s'associer à diverses protéines non spécifiques à savoir l'albumine en grande partie (60 à 70%), la transferrine, la glycoprotéine riche en histidine (forte affinité) ou encore la transthyréline. Cela constitue la fraction échangeable du zinc, qui va permettre de contrôler le taux plasmatique ou sérique sur une durée seulement de trois jours. Lorsqu'il se lie à l'alpha-2 macroglobuline (20%), il représente le pool non échangeable. La demi-

vie plasmatique du zinc dépend essentiellement de la présence et de l'affinité des autres métaux pour ces protéines, mais on peut la calculer à 12,5 jours (3).

La captation hépatique concerne les phénomènes saturables puis il y aura le même mécanisme de stockage et d'utilisation dans l'hépatocyte que dans l'entérocyte (2).



**Figure 2 :** Voies d'absorption au niveau de la barrière en brosse et devenir du Zinc dans l'organisme : dans l'entérocyte, passage au niveau du sang puis stockage dans le foie ZIP

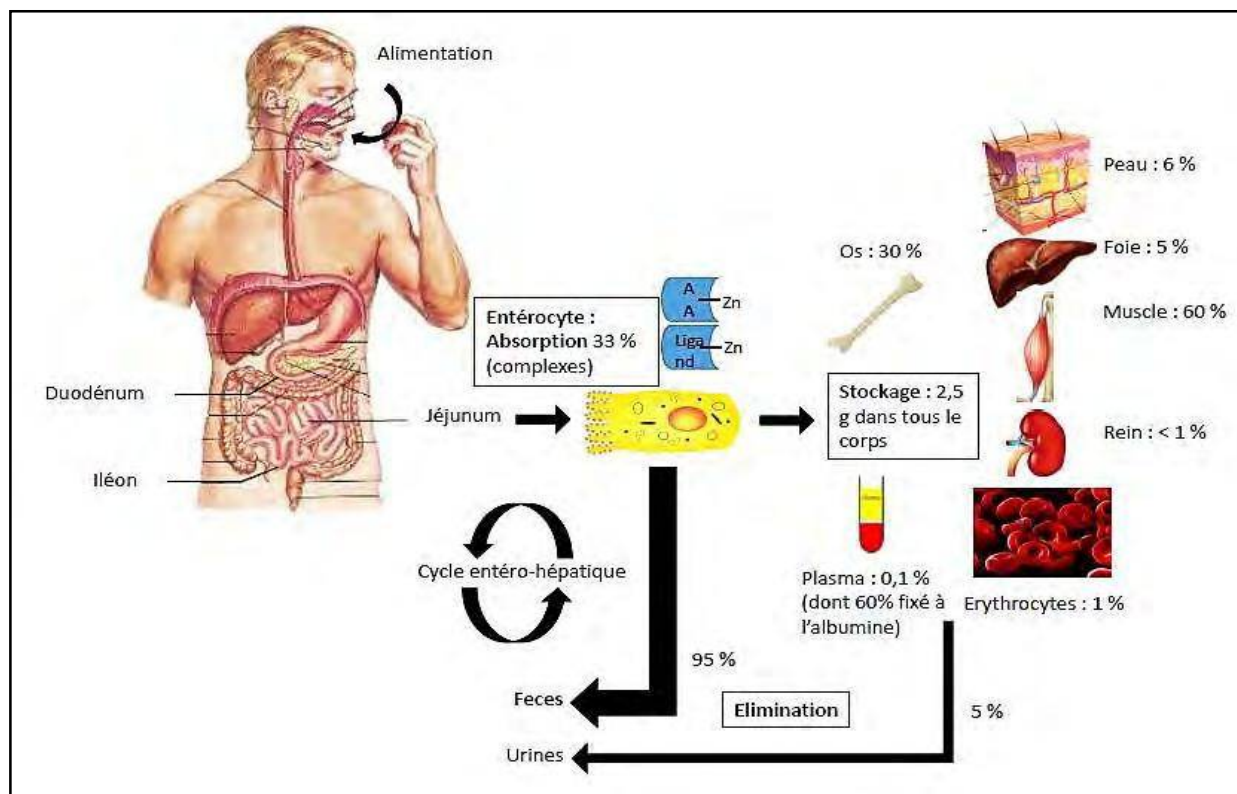
### 3. Excrétion et élimination

L'élimination du zinc se fait principalement grâce au tractus digestif, par les sécrétions biliaires mais aussi intestinales et pancréatiques (sécrétion via ZnT-1) (4). Il existe par ailleurs un cycle entéro-hépatique essentiel, ainsi une majorité du zinc sécrété sera réabsorbée au niveau distal (5).

Le zinc alimentaire non absorbé, le zinc sécrété dans les sécrétions biliaires, intestinales, pancréatiques et celui retrouvé dans les cellules intestinales desquamées sont éliminés par voie fécale (il existe un renouvellement cellulaire important au niveau de l'intestin et l'entérocyte contient un stock de zinc lié aux métallothionéines). Cela équivaut à environ quatre mg/jour (soit plus de 75% du zinc réellement absorbé) si les apports sont respectés, mais cela peut être majorer si on a un apport surélevé, ou abaissé s'il y a une carence en zinc.

La voie rénale reste une voie d'élimination mineure car elle ne représente que 5% des apports quotidiens, cependant elle sera augmentée dans certaines situations comme en cas d'apports alimentaires excédentaires en zinc, dans des situations de régime hyper-protéiné ou de diabète. Cette voie d'élimination recourt à la fraction ultra filtrable plasmatique du zinc qui est filtrée au niveau glomérulaire mais avec un fort taux de réabsorption tubulaire au niveau du tubule distal.

Enfin la sueur constitue une voie d'élimination mais qui reste négligeable (1,2). Ces pertes non intestinales représentent une fraction régulière (0,3 mg/jour) pour des apports variant de 4 à 20 mg/jour (6,7).



**Figure 3 :** Schéma récapitulatif de l'absorption, distribution, métabolisme eainsi que de l'excrétion et élimination du Zinc

#### 4. Régulation et physiologie

Le maintien de l'homéostasie dépend de la régulation au niveau de l'absorption et de la sécrétion intestinale.

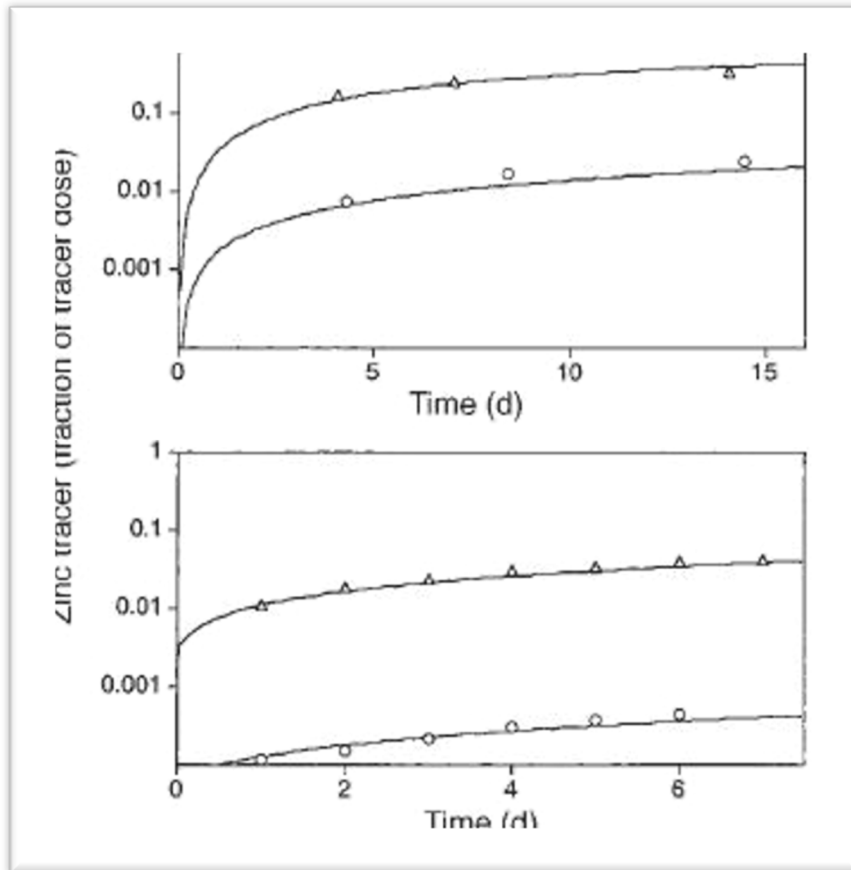
Ces deux phénomènes sont intimement attachés : l'excrétion dépendra de la quantité de zinc qui a été absorbée, du zinc disponible dans l'alimentation et des besoins physiologique.

Cela va faire appel à une mise en œuvre rapide de la sécrétion intestinale (pour de faibles variations d'apports en zinc), puis une régulation synergique de l'absorption (absorption qui diminue lorsque la quantité de zinc dans

l'alimentation augmente) qui se fait plus tard, pendant moins longtemps mais permet de répondre à de plus grandes variations (1). Ainsi, l'homéostasie ne peut pas être maintenue pour des situations de déplétion de longue durée, mais il y aura toujours un ajustement entre le 6ème et le 12ème jour afin d'atteindre un état d'équilibre (1,5).

Ensuite, c'est au niveau de l'élimination urinaire qu'il y aura une régulation des apports.

En dernier, il existe un turn over du pool plasmatique avec libération du zinc tissulaire en conditions de déplétion (1,5). Dans ces conditions-là il est important que le taux plasmatique diminue avant le taux tissulaire et qu'il y aura une redistribution du zinc tissulaire des tissus à renouvellement lent vers les tissus qui manquent de zinc de l'os vers la peau et muscles. Ainsi, il a été montré par King et al (6) que lorsque l'organisme est en carence de zinc (0,23 mg/j), il y a une diminution significative des taux plasmatiques de 65%, une diminution de l'excrétion urinaire de 99%, de l'excrétion fécale et des pertes endogènes de 91% et qu'il y a une augmentation significative de l'absorption et une redistribution du zinc dans l'organisme.



**Figure 4 :** Courbes d'élimination du Zinc en fonction du temps (en jours) dans les feces (haut) ou dans les urines (bas). Modèle compartimental réalisé grâce à l'utilisation d'isotope radioactif de Zinc (traceur) lors d'une diète normale ( $\square$ ) ou en état de déplétion ( $\triangle$ ), d'après King et al., 2001 (7)

## **E. Rôles du zinc dans l'organisme**

### **1. Rôle biochimique**

#### **1.1. Dans les métalloenzymes**

L'atome de zinc est présent dans plus de 200 métalloenzymes ; il peut donc agir de différentes manières sur les différents métabolismes (glucides, lipides et protéines).

Tout d'abord, il peut être directement impliqué dans la réaction catalytique induite par l'enzyme. Le zinc donc catalyse des réactions de déshydrogénation ou de déshydratation.

Exemple : Le zinc est un constituant de l'anhydrase carbonique (lyase) qui catalyse l'hydratation du CO<sub>2</sub> et donc participe à son élimination et son incorporation. Il joue donc un rôle important dans le maintien de l'équilibre acido-basique et on le retrouve dans les globules rouges.

Dans un second temps, le métal peut rentrer dans la stabilisation de la structure de la protéine : on parle d'un rôle structural.

Exemple : L'aspartate transcarbamylase (transférase) catalyse la condensation du carbamylphosphate avec le L-aspartate pour donner le carbamyl-L-phosphate qui est le précurseur de la synthèse des pyrimidines. Cette dernière contient six atomes de zinc dont la suppression induit une impossibilité de ré-association des monomères.

Le zinc peut également être actif en tant que modulateur quand il n'est pas essentiel à l'activité de l'enzyme, ni à la stabilisation de la protéine (exemple : la leucine aminopeptidase, une hydrolase).

Enfin, certains sites de fixation du zinc dans les métalloenzymes ne sont ni directement impliqués dans les propriétés catalytiques, ni capitaux au maintien de la structure quaternaire de l'enzyme (bien qu'il la stabilise). Dans ce cas, il est désigné comme non-catalytique.

La phosphatase alcaline (hydrolase) et la superoxyde dismutase contiennent également des atomes de zinc.

### **1.2. Dans le métabolisme d'hormones**

Le zinc agit sur le métabolisme hormonal en étant soit un cofacteur d'enzymes de synthèse d'hormones (exemple : la 5 $\alpha$  réductase), soit en stabilisant la structure tertiaire d'hormones peptidiques pour conférer une forme active (exemple : insuline), soit il est nécessaire à l'action des récepteurs membranaires.

### **1.3. Dans l'expression des gènes et dans la transcription de l'ADN**

Cet oligo-élément agit sur le métabolisme des acides nucléiques par les enzymes dont il est le cofacteur : ADN ou ARN polymérase, ARNt synthétases, transcriptases reverses, thymidine kinase. En carence de zinc, la molécule perd la possibilité de se fixer sur l'ADN.

Rappel : L'ADN cellulaire est composé d'une succession de gènes. Chaque gène pourra être transcrit en molécule d'ARN par une enzyme, l'ARN polymérase ; cet ARN servira de modèle pour donner une protéine spécifique. Pour être transcrit, le gène a besoin d'être activé par un facteur de transcription. Celui-ci activera le gène en se fixant sur une séquence particulière de l'ADN, le promoteur, situé avant le gène à transcrire.

Le zinc est responsable de la forme active de très nombreux facteurs de transcription. Ils vont affirmer la région spécifique du promoteur grâce à de petits prolongements particulièrement riches en zinc : ce sont les doigts de zinc, constituant une des principales structures de liaison à l'ADN. Les atomes de soufre de la cystéine et les azotes des histidines, liés à un atome de zinc, composent un complexe. Cette formation entraîne un repliement de la chaîne peptidique, nécessaire à la reconnaissance de l'ADN.

## **2. Rôle physiologique**

Le zinc est impliqué dans la majorité des métabolismes de synthèse et de dégradation des glucides, des lipides, des protéines et des acides nucléiques.

Vu sa présence dans tout l'organisme, ce métal est donc actif au niveau :

### **2.1. Croissance et multiplication cellulaire**

Une carence en zinc perturbe la croissance cellulaire et la multiplication cellulaire en phase S de la mitose. La liaison entre le zinc et les enzymes clés de la réplication de l'ADN et de la transcription de l'ARN démontre ce mécanisme.

Le zinc est primordial dans la croissance humaine. Des anomalies de la croissance osseuse (retard de croissance) peuvent être causées par un déficit en zinc (insuffisance d'apport).

Cet effet peut s'expliquer par la perturbation de nombreuses enzymes tel que la phosphatase alcaline, collagénase et ARN polymérase). De plus, cet oligo-élément est un cofacteur essentiel pour l'activité de l'hormone de croissance GH (10,8).

## **2.2. Intégrité cutanée et cicatrisation**

Le zinc est primordial dans le traitement de l'acné et dans les phénomènes de cicatrisation, de par son rôle dans la synthèse des protéines comme le collagène et la kératine, et son effet sur la prolifération des fibroblastes. Il joue également sur le métabolisme de la cystéine (acide aminé important pour le développement des ongles et des cheveux).

Il est important au bon fonctionnement cutané comme en témoigne l'acrodermatite entéropathique (affection génétique liée à une mauvaise absorption intestinale du zinc provoquant d'importantes lésions cutanées) (10,8).

## **2.3. Protection contre les radicaux libres**

Le zinc est un antioxydant primordial agissant selon trois mécanismes :

- Il est le cofacteur associé au cuivre de la superoxyde dismutase, enzyme clé piégeant les ions superoxydes.
- Il a une action anti-radicalaire directe sur le complexe du radical hydroxyle. Comme il peut également s'opposer aux réactions non enzymatiques catalysées par le fer (Réaction de Fenton) produisant le radical hydroxyle.
- Il maintient les membranes en se couplant aux groupes thiol et leur évite de réagir avec le fer. Il comprend une concentration élevée en métallothionéines, riches en SH, ce qui équivaut à une fonction piègeur de radicaux libres (8).

## **2.4. Métabolisme osseux**

Un déficit en zinc peut provoquer des anomalies osseuses. Ces dernières sont en relation avec une baisse des phosphatases alcalines (nécessaire à la calcification), du nombre des ostéoblastes et des chondrocytes, ainsi qu'une réduction de la multiplication des fibroblastes osseux (8).

## **2.5. Immunité**

Le zinc joue un rôle important dans le fonctionnement du système immunitaire. Un déficit en zinc perturbe particulièrement l'immunité cellulaire, par son action sur le métabolisme des nucléotides terminaux (prolifération lymphocytaire) et sur la synthèse d'ADN. C'est un facteur mitogène des lymphocytes T et un cofacteur de nombreux médiateurs (lymphokines, transferrine, thymuline).

La thymuline est constituée de zinc qui est indispensable à l'expression de l'activité biologique de l'hormone, et permet la maturation des lymphocytes T, comme elle stimule les fonctions immunitaires T dépendantes comme la toxicité allogénique, la fonction suppresseur et la production d'interleukine 2 (8).

## **2.6. Fonction cérébrale**

Le cerveau contient une teneur importante en zinc. Il existe une barrière homéostatique ajustant les taux cérébraux de zinc au niveau des plexus choroïdes.

Ce pool de zinc est distribué dans le cerveau antérieur (cortex et structures limbiques) et particulièrement dans l'hippocampe ; régions destinées aux fonctions d'apprentissage et de mémoire. Au niveau cellulaire, le zinc est présent dans les terminaisons axoniques de nombreux neurones excitateurs du système nerveux central, ce sont des neurones zincergiques. Ce métal va s'accumuler dans les vésicules pré-synaptiques des neurones glutaminergiques et même si son mécanisme

d'action n'est pas exactement défini, il pourrait agir comme neurotransmetteur et neuromodulateur des récepteurs glutaminergiques et aurait un effet sur l'humeur (11).

Les personnes carencées en zinc sont fréquemment léthargiques et une diminution de la zincémie a été signalée chez des personnes atteintes de troubles mentaux (schizophrénie) (9).

### **2.7. Inflammation**

Le zinc permet la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, en activant la phospholipase A2, la lipo-oxygénase et la cyclo-oxygénase, d'où son intérêt dans la réaction inflammatoire.

Le zinc présente également un rôle dans la reproduction et la fertilité (abaissement de la 5- alpha dihydrotestostérone) et dans les fonctions de gustation (la gustine est une hormone à zinc) et de vision.

## **3. Rôle comme antioxydant**

Le zinc est un antioxydant puissant. Son déficit peut constituer un facteur de risque de pathologies oxydatives comme les cancers, les maladies cardio-vasculaires et le diabète de type 2. Cependant, peu d'études se sont intéressées à la relation entre le déficit en zinc, l'augmentation du stress oxydant et l'incidence des pathologies (9).

L'étude ZENITH par exemple a étudié l'effet d'une supplémentation en zinc sur le statut antioxydant chez des personnes âgées. Aucune des supplémentations en zinc (15 et 30 mg de zinc, en plus de l'apport alimentaire) n'a fait l'objet d'un effet bénéfique. En effet, cet apport n'a pas modifié les marqueurs de stress oxydatif, ni ceux des défenses antioxydantes, après 3 et 6 mois. Seule une augmentation de l'activité de la superoxyde dismutase Cu/Zn a été démontrée. Les personnes âgées en bonne santé et vivant à domicile n'ont donc pas besoin de supplémentation en zinc (12).



***Chapitre II:***  
***Place du zinc en dermatologie***



Dans le corps humain, le zinc (Zn) est maintenu de manière stable dans les environs de 2 à 3 g (38). La peau est le troisième tissu du corps le plus riche en Zinc avec un pourcentage de 5% (muscle squelettique 60%, os 30%, et foie 5%) (38). L'épiderme contient plus de Zinc que le derme (39), ainsi, le Zn y est plus abondamment distribué dans toute la couche spinosum que les trois autres couches de kératinocytes (KC) (40). En ce qui concerne le derme, la concentration de Zn dans le derme supérieur est plus élevée que dans l'inférieur (39). Le Zn est riche en granules de mastocytes (MC) (41) et les mastocytes sont plus abondants dans le derme supérieur que dans le derme inférieur (42,43). Par conséquent, la différence dans les distributions cutanées de Mastocytes peut expliquer la différence des distributions de Zinc dans le derme.

Le Zinc est présent sous forme d'ion divalent ( $Zn^{2+}$ ) dans les cellules et ne nécessite pas de transfert d'électrons (réaction redox) lors du passage de la membrane cellulaire. Ainsi, la régulation stricte nécessaire pour maintenir l'homéostasie du Zinc dans les cellules est assurée par deux familles de gènes porteurs : le transporteur Zn (ZnT; SLC30A) et la protéine de type Zrt, Irt (ZIP; SLC39A) (revue dans (44,45)). Les ZnT et les ZIP sont engagés respectivement dans l'efflux et l'absorption de Zinc. Jusqu'à présent, 10 transporteurs ZnT et 14 protéines ZIP ont été identifiés chez l'homme (44). En plus des ZnT et des ZIP, les métallothionéines (MT) assument également la régulation du Zinc. Les MT se distribuent de manière ubiquitaire dans le cytoplasme et contiennent une séquence d'acides aminés unique riche en cystéine, ce qui leur permet de se lier au Zinc, au cuivre et au cadmium. Un excès de Zinc cytosolique se lie aux MT, tandis que ce dernier sera libéré dans les conditions de carence en Zinc. Par conséquent, les MT fonctionnent comme un régulateur de l'homéostasie du Zn (46).

## **A. Homéostasie du zinc dans la peau**

### **1. Structure de la peau**

La peau se compose généralement de trois couches (47,48). L'épiderme fonctionne comme une barrière pour protéger le corps du contact direct avec l'environnement extérieur. Le derme soutient l'épiderme en remplissant le volume cutané de fibres tandis que l'hypoderme est présent sous le derme et est composé de couches graisseuses sous-cutanées (47 ;49).

L'épiderme est une couche cellulaire composée de kératinocytes dont la couche basale contient des cellules progénitrices appelées aussi cellules basales à l'interface avec la couche dermique. Ces cellules prolifèrent de manière progressive perpendiculairement à la couche basale. A la fois, ils se différencient en cellules épineuses et induisent une kératinisation tout en subissant une énucléation (47). Les cellules épineuses sont d'abord différenciées de la couche basale et produisent de la kératine, qui sert à une adhérence étroite de cellule à cellule (47 ,49). Ces cellules se différencient ensuite en cellules granulaires riches en kératohyaline et expulsent des lipides et des protéines, ensuite, ces cellules granulaires meurent immédiatement après la dénucléation et forment des cornéocytes qui sont finalement poussés vers la surface de la peau, ce qui donne une couche cornée ferme, la couche la plus externe de la barrière cutanée.

La majeure partie du derme est composée de collagène, d'élastine et de polysaccharide hyaluronane, qui est produit par les fibroblastes (47,49). Il existe divers nerfs, vaisseaux sanguins, follicules pileux, glandes sudoripares, macrophages et lymphocytes T, qui jouent un rôle primordial dans la fonction secondaire de la sensation cutanée et de l'immunité (50,51,52). Lors du

vieillesse ou de la stimulation ultraviolette (UV), les niveaux de ces substances sont abaissés, conduisant à la production de métalloprotéinases matricielles (MMP), qui sont des enzymes de dégradation qui réduisent le volume cutané.

L'hypoderme est une formation sous-cutanée de lipides adipocytaires (50,51,52). Les tissus adipeux sont essentiels pour le maintien de la température corporelle chez les humains. Contrairement aux reptiles, qui changent de température en fonction de l'environnement, les humains, à l'épiderme mince, développent des tissus adipeux dans l'hypoderme et maintiennent la température corporelle afin de protéger les organes du corps

## **2. Transporteurs de zinc**

L'homéostasie intracellulaire du zinc est fortement régulée par les transporteurs du zinc et les protéines de liaison aux métaux, appelées métallothionéines (MT) (53). Cet oligoélément étant un ion métallique qui ne peut pas traverser la paroi cellulaire, où les lipides sont abondants, doit utiliser des transporteurs pour maintenir son homéostasie intracellulaire (53,54). Il existe deux types de transporteurs de zinc: ZIP, qui transporte le zinc dans les cellules à partir des régions extracellulaires ou du côté luminal des compartiments intracellulaires et dépend de la concentration en zinc, et ZnT, qui transporte le zinc via l'extérieur des cellules ou le côté lumière du cytoplasme cellulaire. . Il existe 14 membres de la famille ZIP et 10 ZnT chez l'homme, et leurs modes d'expression et leurs emplacements intracellulaires diffèrent en fonction du type de cellule, du stade de développement et du statut Zn (55). Jusqu'à présent, la structure de la famille ZIP n'a pas été clarifiée, mais on pense qu'elle possède un domaine qui pénètre les membranes cellulaires environ huit fois et constitue un homodimère ou un hétérodimère avec d'autres membres ZIP

(56,57). Les deux extrémités des peptides membres de la famille ZIP font face au côté extracellulaire ou luminal, avec une variété de domaines N-terminaux, alors que le domaine intracellulaire a deux longueurs (56). En particulier, les deux domaines contiennent un grand nombre de résidus histidine qui peuvent se lier au zinc. Des études sur les protéoliposomes utilisant des homologues bactériens ont démontré que les membres de la famille ZIP ont des mécanismes de transport tels que des canaux indépendants des autres concentrations ioniques ou de l'adénosine triphosphate (ATP) (58). Dans certains cas, on pense que le filtre qui permet le passage du zinc transporte également de manière flexible d'autres métaux aux propriétés physico-chimiques similaires à ceux du zinc comme le cadmium.

### **3. Les métallothionéines**

On a purifié les métallothionéines pour la première fois à partir du cortex des reins du cheval en 1957 (59). Ils sont de petites protéines (poids moléculaire inférieur à 7 kDa) qui contiennent plus de 33% de résidus cystéine et qui facilitent le stockage du zinc, du cadmium et du cuivre, etc. avec une stabilité thermique élevée (60,61). Les métallothionéines sont primordiales pour acquérir une résistance à l'apoptose épithéliale médiée par des espèces réactives de l'oxygène, peut-être grâce à leurs activités antioxydantes (52,62). Jusqu'à présent, plus de 10 isoformes ont été identifiées chez l'homme, situées à la fois dans le cytoplasme et le noyau (63,64). Dans un modèle de cicatrisation de la souris, un enrichissement en zinc dans les follicules pileux a été trouvé en parallèle avec une expression accrue de MT1 et MT2 pendant le processus de cicatrisation des plaies (68), suggérant que MT1 et MT2 jouent un rôle important dans la prolifération épidermique dans certaines situations.

#### 4. Niveaux de zinc dans la peau

L'expression des MT est consécutive du facteur de transcription 1 sensible aux métaux (MTF1) d'une manière dépendante de la concentration de zinc. Ainsi, de nombreuses études ont surveillé indirectement la quantité de zinc dans les cellules et les tissus en mesurant les niveaux d'expression de MT (56,65,66). La MT dans la peau est particulièrement accumulée dans les cellules progénitrices et les cellules épineuses initiales au bas de l'épiderme près des couches basales (67). Les MT se trouvent aussi dans les cellules de la gaine externe des follicules pileux et des cellules souches épidermiques (69), qui sont des cellules indifférenciées ayant des caractéristiques communes et présentant une forte capacité proliférative si nécessaire (48,49). Étant donné que le zinc est essentiel en tant que composant structurel ou cofacteur d'activation pour plus de 300 enzymes et autres protéines liées à la prolifération, la survie et la différenciation cellulaires, les cellules indifférenciées ayant une capacité proliférative contiennent de grandes quantités de zinc (54,61). Il est connu que le zinc a une excellente efficacité pour traiter et cicatrifier les plaies cutanées. En effet, une carence en zinc entraîne un retard de croissance avec des anomalies cutanées multiples (70,71). Par conséquent, le zinc est primordial pour les cellules souches épidermiques qui régénèrent l'épiderme inter-folliculaire, la glande sébacée et les cellules du follicule pileux en migrant et en divisant rapidement les cellules basales aux premiers stades de la différenciation et de la formation de tissu cicatriciel. Il a été prouvé que le traitement avec des matériaux qui épaississent l'épiderme augmente la quantité de MT1 dans ces régions (72,69). Les fibroblastes sont clairsemés dans le derme et ne subissent pas de division cellulaire rapide, ce qui suggère que le derme contient moins de

zinc que l'épiderme. En effet, le zinc est présent à 60 % dans l'épiderme et à 40 % dans le derme (51,73). En plus, il a été rapporté que le derme supérieur contient des niveaux de zinc plus élevés que le derme inférieur (73). Cette différence peut être attribuée, en partie, aux mastocytes qui contiennent une grande quantité de zinc dans les granules. Actuellement, la concentration de zinc cutané a été mesurée par fluorescence X à haute énergie de rayonnement synchrotron (74). Cette étude a démontré que la plus grande quantité de zinc cutané existe dans la couche spinosum, une découverte qui diffère quelque peu de celles des études précédentes qui ont montré une grande quantité de zinc dans les cellules épineuses et granulaires par rapport aux cellules basales. Après tout, puisqu'il est difficile de mesurer avec précision la concentration de métaux spécifiques sans interférence d'autres métaux, une nouvelle méthode de mesure précise de la concentration de zinc devrait être développée.

## **5. Carence en zinc dans la peau**

Il existe deux étiologies majeures de carence en zinc chez l'homme, à savoir la carence causée par une alimentation pauvre en zinc. Environ 17% de la population mondiale est confrontée à des risques sanitaires liés à une carence en zinc, en particulier dans les pays en cours de développement. Cependant, même dans les pays développés, les végétariens, les femmes enceintes souffrent aussi d'une carence en zinc.

Deuxièmement, une carence en zinc peut être le résultat d'un défaut génétique. En 1988, il a été démontré que les bébés atteints de maladies cutanées graves et de perte de cheveux avaient reçu un diagnostic de carence néonatale transitoire en zinc (75), et récupèrent en mangeant des aliments normaux pour nourrissons riches en zinc (76).

## **B. Zinc et infections virales**

En ce qui concerne le rôle du zinc dans les infections virales, l'action inhibitrice sur les virus herpès simplex (HSV1 et HSV2) du ZnSO<sub>4</sub> est connue de longue date, bien que les mécanismes sous-tendant cette activité ne soient pas encore clairement démontrés.

Certains auteurs ont révélé un effet inhibiteur in vitro des ions Zn<sup>2+</sup> (à des concentrations de 0.1-0.2 mmol/L) sur les polymérase virales (20–21), tandis que d'autres ont affirmé que cette action était due à une inhibition de la fonction de certaines glycoprotéines sur les virus libres au niveau de la peau et des vésicules (à des concentrations de 15 mmol/L) (22).

Une récente étude in vitro a confirmé une inhibition de la réplication virale du HSV1 par effet cytotoxique du ZnSO<sub>4</sub> (0.3 mmol/L), soit à des concentrations elles-mêmes toxiques pour les cellules en culture (23).

En contrepartie, en application topique, une préparation contenant du ZnSO<sub>4</sub> 0.25 mmol/L pourrait avoir un intérêt comme dans les infections à HSV1 et HSV2 (24).

Par ailleurs, une étude ouverte non contrôlée sur le traitement des lésions verruqueuses non génitales induites par le papillomavirus humains (HPV) incluant 31 patients recevant du ZnSO<sub>4</sub> à une dose de 10 mg/kg (max. 600 mg/j) pendant 2 mois a mis en évidence la disparition des verrues dans 50 % des cas sans le développement d'événements indésirables graves.

Le sulfate de zinc a également montré un effet antiviral in vitro sur le virus respiratoire syncytial (RSV) en bloquant la pénétration, la réplication et la sortie des virions; l'étude souligne toutefois qu'en l'absence de carence en zinc, le

traitement du RSV par le zinc per os ne serait probablement pas toléré aux concentrations nécessaires pour atteindre l'activité antivirale in vitro efficace observée (dès 1 mmol/L) (25).

En plus, le zinc, sous forme d'une préparation isotonique contenant du ZnSO<sub>4</sub> a également été testé en spray nasal dans le cadre du rhume banal dans une étude randomisée contrôlée par placebo sur 160 patients mais les résultats sur la durée de l'infection n'ont pas été concluants (26).

En revanche, une étude contrôlée par placebo sur 213 patients a montré qu'un gel nasal au zinc raccourcissait clairement la durée des symptômes d'un rhume banal, passant de  $9.0 \pm 2.5$  j à  $2.3 \pm 0.9$  j (27).

Ces résultats sont à considérer avec prudence en raison de l'association qui semble exister entre l'utilisation intranasale de zinc et le développement d'une anosmie (28). En effet, les études animales suggèrent que l'utilisation intranasale de ZnSO<sub>4</sub> peut provoquer une anosmie transitoire ou persistante en raison de la perturbation des connexions fonctionnelles entre le bulbe et l'épithélium olfactif, si bien que le ZnSO<sub>4</sub> topique est utilisé dans des modèles de rats et de souris pour induire une anosmie (29,30). De nombreux patients, âgés de 31 à 55 ans, qui ont développé une sensation de brûlure après l'application intranasale de gluconate de zinc sur l'épithélium olfactif ont par ailleurs développé une anosmie et un dysfonctionnement olfactif de longue durée ou permanent (31). Le mécanisme sous-tendant ces perturbations de l'odorat induites par le zinc serait le résultat direct de la destruction protéolytique des cellules de l'épithélium olfactif (32).

De même, les données à disposition concernant le raccourcissement de la durée du rhume banal lors de l'utilisation de pastilles contenant du gluconate de zinc et de l'acétate de zinc vendues comme compléments alimentaires sont contradictoires (33,34). Une revue systématique de la littérature publiée en 2015 a toutefois conclu que l'administration orale de zinc dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes réduit la durée du rhume banal (-1.03 j,  $p = 0.003$ ) sans atténuer leur sévérité chez les personnes en bonne santé habituelle (35). Enfin, une expérience conduite in vitro indique que lorsque les limitations à la pénétration intracellulaire du  $Zn^{2+}$  étaient levées, celui-ci inhibe efficacement, à des doses équivalentes à  $2.0 \mu\text{mol/L}$ , l'activité de synthèse de l'ARN viral par le complexe de réplication et de transcription multiprotéique du SARS-CoV, poussant certains auteurs à considérer le zinc comme une option thérapeutique chez les patients atteints par le SARS-CoV-2 (29,30). Ce résultat est à intégrer au fait que la chloroquine, structurellement apparentée à l'hydroxychloroquine actuellement administrée en cas d'infection à SARS-CoV-2, a été décrite comme ionophore du zinc, facilitant ainsi son entrée dans les cellules. En effet, une étude conduite sur des cellules de cancer de l'ovaire issues d'une lignée cellulaire cancéreuse d'origine humaine a permis de montrer, d'une part, que la chloroquine augmentait de manière dose-dépendante l'absorption du zinc par les cellules cancéreuses et, d'autre part, que la combinaison de la chloroquine et de zinc renforçait la cytotoxicité de la chloroquine en induisant l'apoptose des cellules en question (36).

Plus récemment, une prépublication new-yorkaise a été rendue publique sur medrxiv.org le 08.05.2020. Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective sur les dossiers médicaux informatisés des patients hospitalisés entre le 02.03.2020 et le 05.04.2020 pour une infection à SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR et ayant reçu, au moins, un traitement d'hydroxychloroquine (400mg puis 20mg 2x/j pendant 5j)

associée à l'azithromycine (500mg/j) avec (n=411) ou sans (n=521) sulfate de zinc (capsules de 220mg contenant 50mg de zinc élémentaire 2x/j durant 5j). L'adjonction de ZnSO<sub>4</sub> n'a pas eu d'incidence sur la durée de l'hospitalisation, la durée de la ventilation mécanique, ou la durée de séjour dans une unité de soins intensifs (USI) dans les analyses univariées. Toutefois après analyse par régression logistique bivariée, les auteurs rapportent certaines issues positives en termes de retours à domicile et de mortalité ou de transferts dans une unité de soins palliatifs (USP) chez les patients n'ayant pas séjourné aux USI uniquement. (37) Ces résultats sont à prendre avec précaution compte tenu de la nature rétrospective de l'étude et des biais possibles notamment d'allocation. Ainsi les groupes ne sont pas équilibrés avant traitement notamment en termes de fréquence respiratoire et de TA systolique moyenne, ainsi que de compte lymphocytaire moyen, troponine et pro-calcitonine à la baseline. Bien que les différences ne semblent pas significatives, les co-morbidités ne semblent pas parfaitement comparables entre les deux groupes. Le timing de prise du zinc, de l'azithromycine et de l'HCQ ne sont par ailleurs pas connus. Ainsi la séquence temporelle entre la survenue des outcomes et la prise du traitement n'est pas connue (le traitement a-t-il été reçu avant l'outcome étudié ?). Les critères de Bradford Hill ne semblent ainsi pas respectés pour interpréter la causalité. La description des méthodes est par ailleurs très lacunaire et une analyse univariée ne semble pas adéquate compte tenu de la nature observationnelle de l'étude. Aucun ajustement n'a été effectué sur les facteurs de confusion principaux (score de propension par exemple) pour corriger l'effet de certaines variables de confusion, et la multitude d'outcomes testés ne semble pas avoir été spécifiée au préalable. Enfin l'analyse est faite sur les prescriptions et pas l'administration des médicaments comme souligné par les auteurs dans les limitations. Les résultats de cette étude sont donc à interpréter avec la plus grande prudence compte tenu de sa faiblesse méthodologique.

Une revue récente sur le rôle du zinc dans le COVID-19 (35) fait probablement un bon résumé des connaissances actuelles: «Currently, indirect evidence suggests zinc may potentially reduce the risk, duration and severity of SARS-CoV-2 infections, particularly for populations at risk of zinc deficiency including people with chronic disease co-morbidities and older adults. Direct evidence to determine if zinc is effective for either prevention or treatment of SARS-CoV-2 is pending. In the interim, assessing zinc status of people with chronic diseases and older adults, as part of a SARS-CoV-2 clinical work-up, is reasonable as both groups have a higher risk of zinc deficiency/insufficiency and poorer outcomes from SARS-CoV-2»

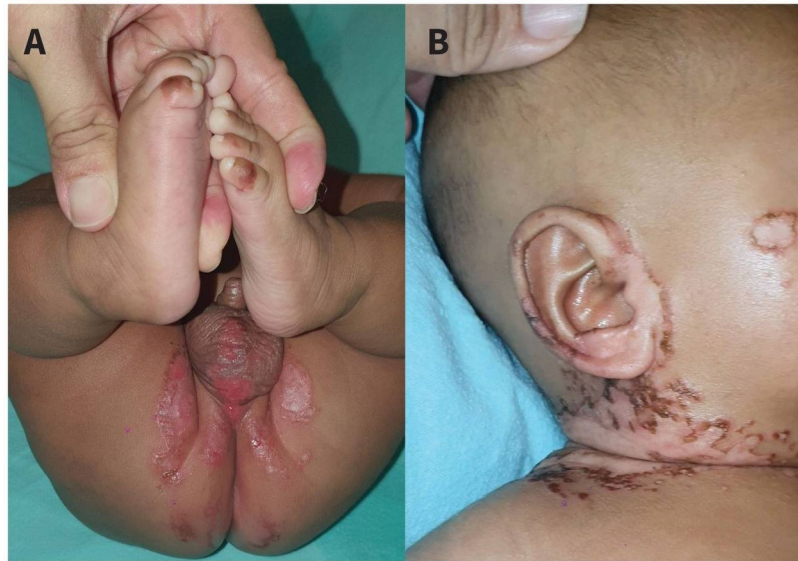
## **C. Troubles cutanés causés par des mutations des transporteurs de Zinc**

Certains troubles génétiques sont causés par des mutations des gènes du transporteur de Zinc. Parmi ces troubles, on trouve les mutations de ZIP4, ZIP13 et ZnT2 qui accompagnent les manifestations cutanées.

### **1. Mutation ZIP4 (Acrodermatite entéropathique)**

L'acrodermatite entéropathique est causée par des mutations de perte de fonction dans ZIP4 suivies de ZnD en raison d'une incapacité de l'absorption du Zinc dans l'intestin. Depuis cette découverte, plus de 30 mutations ont été mentionnées (77). Les symptômes cliniques se résument en des manifestations cutanées, l'alopécie et la diarrhée. Les manifestations cutanées causées par la carence en zinc sont appelées acrodermatite et se produisent sur les régions périorificielles, anogénitales et acrales, où un contact fréquent avec des substances externes est fréquent.

Par conséquent, nous avons supposé que l'acrodermatite survient à la suite d'une dermatite de contact (MC) mais cela reste une hypothèse en cours d'étude.



**Figure 5** : Lésions érythémato-squameuses érosives au niveau du siège et visage chez un nourrisson qui a une carence en zinc

## **2. Mutation ZIP13 : Forme dysplasique de Spondylocheiro du syndrome d'Ehlers-Danlos**

Le, ZIP13 est localisé dans les cellules du tissu conjonctif, y compris les fibroblastes. Une étude avec des souris ZIP13 KO a révélé que ZIP13 est essentiel pour la translocation nucléaire de Smads dans la signalisation BMP / TGF (78). Cependant, ZIP13 est crucial pour la formation du tissu conjonctif.

## **3. Mutation ZnT2 : Déficit néonatal transitoire en Zn**

La concentration de Zinc dans le lait maternel est maintenue à des niveaux plus élevés que dans le sérum, cependant le zinc reste essentiel pour la croissance et la survie des nouveau-nés (82).

Quant au ZnT2, il est crucial pour maintenir des concentrations appropriées de Zn dans le lait maternel. Étant donné que le lait maternel de mères mutées par ZnT2 contient moins de Zn, les nouveau-nés allaités exclusivement au sein présentent des symptômes similaires avec l'acrodermatite enthéropathique (79,80,81). En outre, il n'y a pas de rapports sur l'implication du ZnT4 dans le transport du Zn dans les vésicules sécrétoires chez l'homme.

## **D. Troubles cutanés causés par une dérégulation des transporteurs de Zinc**

### **1. L'épidermodysplasie verruciforme**

L'EV est une maladie cutanée autosomique-récessive rare, et qui développe des cancers cutanés non mélaniques en raison d'une sensibilité aux papillomavirus humains oncogènes (HPV).

#### **1.1. Physiopathologie**

Les gènes impliqués sont les gènes (EVER1 et EVER2) situés sur le locus EV1 du chromosome 17 (83). Ces gènes jouent un rôle crucial au niveau du zinc présent dans les noyaux cellulaires ; le zinc est un cofacteur primordial à certaines protéines virales, et les gènes EVER1 et EVER2 semblent capables de perturber la croissance virale en limitant l'accès de ces protéines virales au stock de zinc nucléaire.

#### **1.2. Clinique**

La lésion cutanée observée en général est une éruption maculaire proche de celle connue dans le pityriasis versicolor ; s'y associent des papules d'allure verruqueuses et squameuses. Comme on retrouve souvent des carcinomes cutanés.

Ces lésions sont réparties au niveau du visage, du cou, et sur l'ensemble du corps, mais surtout au niveau des extrémités des membres (84).



**Figure 6 :** Lésions maculaires d'allure verruqueuses et squameuses chez un adolescent atteint d'épidermodysplasie verruciforme.

Fréquemment, il existe des lésions carcinomateuses (90 % des patients présentent des carcinomes cutanés) (85). Dans 20 % des cas, ces carcinomes sont de type spinocellulaire et les métastases restent rares. Ils se développent généralement en zones photo-exposées et sont précédés par des lésions dysplasiques (kératoses actiniques ou maladie de Bowen).

### 1.3. Traitement

Plusieurs traitements ont été essayés (rétinoïdes, interféron, cimétidine) avec des succès plus ou moins reproductibles.

Le plus important est l'excision rapide de toute lésion en voie de dégénérescence carcinomateuse ainsi qu'à la protection solaire et la surveillance clinique assidue.

## **E. Troubles cutanés associés à une carence en Zn**

Actuellement, la carence acquise en Zinc touche encore 17% de la population mondiale qui est en état de malnutrition générale due soit à la famine, soit à une maladie grave, ou encore à une dépendance à l'alcool. De plus, les nourrissons, les personnes âgées et les femmes enceintes sont plus susceptibles de tomber dans cette carence acquise (86,87).

La carence acquise en zinc est observée dans les maladies liées à des carences nutritionnelles telles que l'érythème migratoire nécrolytique (glucagon sérique élevé), la pellagre (carence en niacine ou tryptophane) ou encore lors d'une carence en biotine. Un érythème de type acrodermatite enthéropathique est également observé dans ces maladies. De plus, la nature de ces anomalies pourrait sûrement être attribuable au déficit en zinc, car la supplémentation en ce dernier rétablit ces anomalies.

Une carence en Zinc est rapportée également dans les maladies inflammatoires (MICI) (88,89), lichen plan oral (90) la maladie de Behcet (91,92), les maladies bulleuses auto-immunes (pemphigus vulgaris (93) et pemphigoïde bulleuse (94), et maladies bulleuses héréditaires.

### **1. Valeurs nutritionnelles de référence**

Il est primordial que les apports alimentaires du nouveau-né soient corrects et riches en oligoéléments car ils restent importants au développement de l'enfant.

Jusqu'à l'âge de 1 an, il a été prouvé qu'un taux moyen précis de zinc doit être apporté par jour. Ce taux correspond à un « apport adéquat » et se base essentiellement sur la mesure dans le lait maternel donné à des enfants en bonne santé. Il est confirmé que pour les enfants jusqu'à l'âge 6 mois, le lait maternel est la meilleure et seule source de macro et micronutriments. C'est l'équivalent de la concentration de zinc contenu dans le volume de lait maternel consommé par 24 heures.

A partir du 6<sup>ème</sup> mois, on commence la diversification alimentaire donc on compte aussi l'apport alimentaire en plus du volume de lait maternel consommé par jour. Cela donne environ 0,80 mg/jour de zinc afin de couvrir tous les besoins physiologiques (129,130).

Pour les enfants âgés de plus d'un an, leurs besoins en Zinc sont calculés par déduction des pertes comme chez l'adulte. On prend en compte à la fois la quantité suffisante pour le développement et la formation de nouveaux tissus ainsi que les pertes physiologiques. Pour aboutir à un taux de 744 µg/jour pour un enfant de 1 à 3 ans (133).

Toutefois il ne faut pas négliger les pertes menstruelles chez la petite adolescente qui sont chiffrées à 100 µg/jour de zinc.

**Tableau 3 :** Besoins Nutritionnels Moyens (=EAR) pour les enfants pour le Zinc selon l'IZiNCG et l'EFSA (35)

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

## 2. Risques en cas de carence

Le zinc est un oligo-élément primordial aux systèmes : nerveux, gastro-intestinal, immunitaire, tégumentaire, reproducteur et central. La carence en zinc est répandue dans de nombreuses régions du monde et présente une condition diagnostique difficile. Les manifestations cutanées surviennent généralement en cas de carence en zinc modérée à sévère qui se présentent sous forme d'alopecie et de dermatite dans les régions péri-orale, acrale et périnéale. La carence en zinc est un processus pathologique éventuellement mortel.

Les enfants carencés auront donc des signes cliniques à savoir des manifestations cutanées, diarrhées, une anorexie, des troubles du goût et de l'odorat (135).

## 3. Maladies de carence nutritionnelle

### 3.1. Érythème migrateur nécrolytique

#### 3.1.1. Physiopathologie

L'érythème nécrolytique migrateur, dont la cause est une tumeur très rare, qui se développe à l'intérieur du **pancréas**, à partir d'une variété particulière de cellules à savoir les cellules alpha 2 des **îlots de Langerhans** de cette glande, a été considéré comme un glucagonome pancréatique, car les lésions cutanées pourraient disparaître si la tumeur est enlevée (95,96). Les patients atteints de glucagonome présentent une élévation des taux sériques de glucagon.

Sachant que le glucagon est impliqué dans le métabolisme des acides aminés (97), un excès de ce dernier conduit à une diminution des acides aminés dans le sérum et dans l'épiderme, entraînant une nécrose épidermique.

Cependant, il est maintenant démontré que l'érythème nécrolytique migrateur peut se développer dans le contexte d'autres conditions, y compris un excès de médiateurs inflammatoires, un dysfonctionnement hépatique et des carences métaboliques ou nutritionnelles, en particulier en Zinc, en acides aminés ou en gras essentiels (96). Étant donné que les taux sériques de glucagon sont variables dans ces conditions, le glucagon n'est pas le seul responsable de l'érythème nécrolytique migrateur.

Une diminution des taux sériques de Zinc est rapportée aussi chez des patients atteints de l'érythème nécrolytique migrateur souffrant de maladie inflammatoire de l'intestin, de maladie cœliaque, de dysfonctionnement hépatique et d'une tumeur maligne autre que le glucagonome (98,99).

La supplémentation en Zinc restaure les lésions cutanées, ce qui prouve qu'une diminution des taux sériques de Zinc s'associe à la pathogenèse de l'érythème nécrolytique migrateur.

### **3.1.2. Clinique**

Cette dermatose paranéoplasique hautement évocatrice de glucagonome se manifeste généralement de plaques arciformes polycycliques, pouvant être secondairement bulleuses et érosives, s'accompagnent de lésions muqueuses : glossite et chéilite et de lésions des phanères à type de dépilation.

### **3.1.3. Traitement**

Le traitement vise, dans un premier temps, à corriger les désordres de l'état général notamment la supplémentation en zinc avec correction (anémie, troubles électrolytiques, carence en acides aminés), puis à soigner le glucagonome (somatostatine, chimiothérapie, voire ablation chirurgicale).

## 3.2. Pellagre

### 3.2.1. Physiopathologie

Le composé qui a une activité anti-pellagre est appelé niacine, et ses principaux composés sont le nicotinamide et l'acide nicotinique.

Le nicotinamide est généré par deux voies :

- La première consiste en l'acide nicotinique alimentaire qui est rapidement incorporé dans le foie et est converti en nicotinamide
- La deuxième repose sur la synthèse du nicotinamide à partir du tryptophane, un acide aminé essentiel, par la voie de conversion tryptophane-nicotinamide (100).

Une carence en niacine et / ou en tryptophane contribue à la pellagre ainsi les régimes riches en maïs contiennent moins de niacine et de tryptophane, contribuent au développement de la pellagre (101).

Les patients atteints de pellagre présentent un érythème, une diarrhée et une démence (102).

La photosensibilité est un phénomène unique chez les patients atteints de pellagre et n'est pas observée dans d'autres pathologies associées à des carences nutritionnelles.

Une étude portant sur les taux sériques de Zinc chez 81 patients atteints de pellagre a montré une réduction significative du taux sérique de Zinc chez les patients atteints de pellagre par rapport à celle des sujets sains (103).

### 3.2.2. Clinique

Le diagnostic de **pellagre** est **clinique**. Les signes cutanés sont généralement les premiers à apparaître à savoir une dermatite (érythème symétrique dans les zones exposées à la lumière pouvant s'accompagner de vésicules et de bulles, et qui se développe en peau hyperkératotique et hyperpigmentée).



**Figure 7** : Lésions érythémateuses symétriques chez un enfant atteint de pellagre.

Les signes digestifs (diarrhée) surviennent secondairement et représentent un signe de gravité de la maladie. Les manifestations neurologiques (démence) apparaissent tardivement et évoluent progressivement vers une encéphalopathie.

### 3.2.3. Traitement

Le **traitement** de la **pellagre** comporte une supplémentation en niacine (vitamine PP ou vitamine b3) associée généralement à une prescription polyvitaminique, car il s'agit souvent de carences vitaminiques multiples, même si c'est le déficit de la vitamine PP qui est plus profond.

### **3.3. Carence en biotine**

La biotine ou vitamine B8 est une vitamine hydrosoluble et sert de co-enzyme pour cinq carboxylases chez l'homme. Les carboxylases dépendantes de la biotine sont impliquées dans plusieurs voies métaboliques telles que la gluconéogenèse, la synthèse des acides gras et la synthèse des acides aminés.

Les mammifères ne peuvent pas synthétiser la biotine, elle est contenue dans une large gamme d'aliments.

La carence en biotine provoque des symptômes similaires à ceux de la carence en zinc, notamment des lésions cutanées, une alopécie et une diarrhée (104).

La carence en biotine provoque des anomalies dans la composition des acides gras telles que l'accumulation d'acides gras à chaîne impaire et un métabolisme anormal des acides gras polyinsaturés à longue chaîne (105,106). Outre les anomalies des acides gras, la carence en zinc est signalée chez certains patients atteints de carence en biotine (107,108). Bien que les taux sériques de Zinc chez les patients atteints de carence en biotine ne soient pas cohérents entre les rapports (109,110), La carence en zinc pourrait contribuer au développement de celle de la biotine si l'on considère leurs profils de symptômes similaires.

## **4. Alopécie**

L'alopécie est grossièrement classée en non cicatricielle et cicatricielle. La première comprend l'effluvium télogène, l'alopécie areata et l'alopécie androgénique (111). La carence en zinc est liée à une alopécie non cicatricielle.

#### 4.1. Alopécie dans l'acrodermatite entéropathique

L'alopécie développée chez les patients atteints d'acrodermatite entéropathique (AE) présente les caractéristiques de l'effluvium télogène, qui est un type d'alopécie non cicatricielle et qui se résume en le passage prématuré de la phase anagène à la phase télogène (112,113).

Les patients avec effluvium télogène sans acrodermatite entéropathique présentent également une diminution des taux sériques de Zinc par rapport aux individus en bonne santé (113,114).

L'effluvium télogène peut être restauré par supplémentation en Zn (113).

Chez les patients atteints d'acrodermatite entéropathique, les cheveux contiennent moins de Zinc (115) et les tiges capillaires présentent un motif irrégulier caractéristique en raison d'une mauvaise incorporation de cystine, une teneur majeure en acides aminés de la kératine capillaire nécessaire à la kératinisation normale des cheveux (116 ;117).

En résumé, la carence en zinc induit l'effluvium télogène et une kératinisation anormale des cheveux.



**Figure 8 :** Alopécie chez un enfant atteint d'acrodermatite entéropathique.

## 4.2. Alopécie Areata

L'alopécie areata (AA) ou pelade est une maladie auto-immune médiée par les lymphocytes T cytotoxiques (118).

Le diagnostic de pelade repose sur l'inspection. La pelade se manifeste principalement par des plaques alopeciques circulaires bien circonscrites, avec en périphérie des cheveux courts et cassés, qui ressemblent à des points d'exclamation. Les ongles sont parfois grésés, avec des stries longitudinales.

L'association entre l'alopécie areata et les taux sériques inférieurs de zinc fait l'objet d'une enquête active. Les résultats de plusieurs analyses des taux sériques de Zinc et d'alopécie areata sont contradictoires.

Ainsi, les preuves indiquent que les taux sériques de Zinc sont certainement diminués chez les patients atteints d'alopécie areata sévère dont l'alopécie est large et prolongée et résiste aux traitements conventionnels (119,120).

Cela implique que les taux sériques de Zinc sont un paramètre essentiel pour prédire la gravité et que la supplémentation en ce dernier peut être une thérapie adjuvante prometteuse, avec la thérapie standard pour l'alopécie areata sévère.



**Figure 9 :** Plaques alopeciques circulaires chez un enfant atteint de pelade.

## 5. Acné inflammatoire

### 5.1. Physiopathologie

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

Elle répond aux modifications hormonales à titre d'exemple les androgènes qui stimulent les glandes sébacées. Elle se définit donc par une obstruction des orifices glandulaires conduisant ainsi à une hyper séborrhée et une hyperkératose.

Cette pathologie conduit également à la prolifération de la bactérie (*Propionibacterium acnes*).

Cette prolifération bactérienne va entraîner l'intégration de plusieurs autres cellules à la fois immunitaires et inflammatoires, Celles-ci hydrolysent les triglycérides en acides gras libres qui vont s'oxyder en contact de l'air aboutissant au comédons (points noirs) (121).

L'acné sera également influencé par la génétique, et d'autres facteurs externes à savoir le stress, la fatigue, etc... (122).

Le zinc joue plusieurs rôles anti-oxydants et intervient à plusieurs niveaux à savoir:

- ❖ La régulation de la synthèse des hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes en favorisant l'augmentation de la synthèse d'androgènes en cas de carence en Zinc ;
- ❖ L'activation des lymphocytes Natural Killers et la régulation de la réponse immunitaire par les macrophages (phagocytose).

- ❖ Inhibition des deux synthèses : IL-6 et TNF- $\alpha$ .
- ❖ Baisse de la production de NO par la Superoxyde Dismutase.
- ❖ Inhibition de l'expression des Toll-Like Receptors et des intégrines à la surface des kératinocytes et donc inhibition de la réaction inflammatoire liée à l'activation de ces récepteurs par la bactérie P.acnes.
- ❖ Inhibition de la multiplication bactérienne bactériostatique.
- ❖ Et enfin diminution de l'activité des glandes sébacées (121,123).

Plusieurs études démontrent le fait qu'il y a une diminution du Zinc sérique dans la pathologie acnéique. Ainsi, il est nécessaire de préciser que la diminution significative de ce taux ne sera observée que pour des acnés modérées à sévères.

En effet, Rostami-Mogaddam et al. (124) ont montré qu'il n'y avait que 23% des patients acnéiques (tous stades confondus) qui présentaient une carence en Zinc.

En contrepartie, des études ont démontré le relation entre la sévérité de l'acné et le taux de Zinc dans le sang : la mesure est d'autant plus abaissée que l'acné est grave (voir le tableau ci-dessous).

**Tableau 4 :** Relation entre la sévérité de l'acné et le dosage de Zinc dans le sérum ( $\mu\text{g/gL}$ ).

D'après Rostami-Mogaddam

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

Cette diminution de la zincémie pourrait s'expliquer par une augmentation des besoins cellulaires durant la phase inflammatoire.

## **5.2. Diagnostic et signes cliniques**

On retrouve plusieurs types d'acné.

Premièrement on va parler de la forme comédonienne, qui correspond à la présence de comédons se formant de sébum obstruant les pores et s'oxydant au contact de l'air constituant ainsi des points noirs et blancs, sans phénomène d'inflammation.

Deuxièmement, c'est la forme papulo-pustuleuse qui atteint un niveau supérieur de la sévérité du fait qu'elle s'accompagne toujours d'une réaction inflammatoire.

Enfin, on trouve la forme la plus grave appelé conglobata ou forme nodulaire. Ses lésions sont beaucoup plus importantes multiples et inflammatoires avec un très grand risque de laisser des cicatrices sur la peau.

L'acné touche à la fois les hommes et les femmes de l'adolescence à l'adulte. Et même si toutes les zones du corps sont susceptibles de présenter de l'acné, on retrouvera les lésions essentiellement là où il y a des récepteurs hormonaux à savoir le visage essentiellement.



**Figure 10** : Forme papulo-pustuleuse : Acné vulgaire chez une adolescente



**Figure 11** : Forme nodulaire : Acné conglobata chez un adolescent.

### 5.3. Prise en charge

Le traitement essentiellement est réalisé par voie locale (topiques), puis par voie orale si cela le nécessite. L'utilisation des antiseptiques, antibiotiques et kératolytiques est aussi recommandée. Enfin en dernier recours on passe aux rétinoïdes.

Plusieurs études cliniques ont démontrées un du Zinc pour le traitement de l'acné sur des périodes allant jusqu'à 1 an, mais les résultats restent encore controversés (121,123).

En effet, seulement 10 études sur les 32 menées ont montré l'efficacité du zinc seul sans aucune autre association en traitement de l'acné.

L'administration du Zinc seul par voie orale pourrait avoir de nombreux effets indésirables fréquents de type digestif donc la prise doit se faire en postprandial pour les éviter (121,122,123).

En contrepartie, le Zinc comme topique n'a pas pu prouver une efficacité assez remarquable, mais on pense quand même qu'il joue un rôle local bactériostatique et anti-inflammatoire à la fois , sans oublier qu'il améliore l'absorption cutanée des antibiotiques s'il est utilisé avec (123 ;124).

En conclusion le zinc ne présente pas de toxicité accrue par rapport aux autres médicaments disponibles pour le traitement de l'acné donc il sera utilisable si les lésions ne sont pas graves, ou en association à d'autres traitements (121).

## 6. Plaies cutanées et ulcères

Le processus de cicatrisation des plaies est complexe et implique différentes molécules liées au Zinc, telles que les mastocytes, les métalloprotéinases matricielles, les intégrines, la phosphatase alcaline et les protéines à doigt de Zinc (125,126).

Le Zinc oral et / ou topique est choisi depuis longtemps pour traiter les ulcères et les plaies.

En effet, des études montrent l'efficacité de l'oxyde de Zinc topique pour améliorer les taux de cicatrisation des plaies, quels que soit la zincémie des patients (127,128), en agissant sur la synthèse des protéines comme le collagène et la kératine.

On trouve ci-dessous les facteurs agissant sur la régulation de la prolifération et la différenciation kératinocytaire :

- ❖ Le zinc qui stimule la différenciation et la prolifération épidermique.
- ❖ L'acide rétinoïque et rétinoïde ; il stimule aussi la différenciation épidermique et induit la synthèse du collagène.
- ❖ Le calcium agit en régulant la différenciation épidermique.
- ❖ Les glucocorticoïdes agissent sur la maturation de la barrière épidermique pendant l'embryogenèse.
- ❖ Enfin la vitamine D et les fibroblastes agissent également en stimulant la différenciation épidermique.

## **7. Pathologies spécifiques**

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

Pour le zinc, même un déficit modéré peut engendrer des signes cliniques. Et comme nous l'avons vu, les enfants restent la population à vrai risque majeure de développer un déficit qui va se manifester essentiellement par des retards de croissance, ainsi que des troubles de développement (hypogonadisme) ou même une susceptibilité accrue aux infections.

Cependant, les adultes peuvent également présenter des signes de carence, à savoir des manifestations cutanées : un rash ou de l'eczéma (autour des orifices et aux extrémités) et/ou une alopécie. Au niveau gastro-intestinal, ce seront des diarrhées, une anorexie, des troubles digestifs et même des modifications du goût et de l'odorat (dysgueusie et dysosmie). C'est un vrai cercle vicieux poussant le patient à moins s'alimenter et donc à accentuer le déficit (137 ,136 ,129).

Le système immunitaire est aussi impacté, induisant une augmentation de la fréquence ou de la sévérité des infections. Par exemple, plusieurs études ont montré une augmentation de l'incidence des pneumonies chez les patients déficitaires en Zinc. Enfin, le système nerveux central peut être atteint également avec des dysfonctions cérébrales, survenant principalement chez les personnes âgées (138).

**Tableau 5 : Manifestations cliniques de la carence en zinc**

<b>Système d'organes</b>	<b>Complication</b>
<b>Système tégumentaire</b>	Cicatrisation retardée et diminution de la résistance à la traction de tissu cicatriciel
	Dermatite du cuir chevelu
	Alopécie
	Peau sèche
	Mauvaise croissance des ongles
	Dermatite pustuleuse bulleuse
	Stomatite
	Paronychia
	Blépharite
	Chéilite
<b>Système immunitaire</b>	Augmentation de la sensibilité allergique
	Augmentation de l'activité inflammatoire
	Infections récurrentes en conséquence immunitaire à médiation cellulaire
	Risque accru possible de pneumonie
<b>Système digestif</b>	La diarrhée
	Anorexie
	Hypogousie (réduite
	Capacité à goûter)
	Douleur abdominale
	Glossite
<b>Système endocrinien</b>	Retard de croissance
	Hypogonadisme

<b>Systeme nerveux central</b>	Modifications neuro-sensorielles
	Déficience psychologique
	Tremblement intentionnel
	Concentration altérée
	Nystagmus
	Dépression
	Cécité nocturne
	Anosmie
	Démence
	Dysarthrie
<b>Systeme génito-urinaire</b>	Hypogonadisme
<b>Systeme musculo-squelettique</b>	Diminution de la masse corporelle maigre
	Fractures osseuses
<b>État de grossesse</b>	Retard de croissance fœtale
	Faible poids de naissance
	Travail prématuré
	Cognition fœtale réduite et fonction motrice
	Avortement spontané

**Tableau 6 :** Système de classification étiologique du zinc carence dans la population pédiatrique

Catégorie de carence en zinc	Exemples
<b>Type I : admission inadéquate</b>	Nutrition parentérale totale sans zinc supplémentation
	Faible taux de zinc sérique maternel
	Faible taux de lait maternel
	Grossesse chez les adolescentes
	Régime insuffisant ou hypocalorique
	Anorexie mentale ou boulimie
<b>Type II : perte excessive</b>	Perte de liquide dans la fistule intestinale
	Diarrhée intraitable
	Diurèse augmentée
	Élimination de la cirrhose,
	Infection, maladie rénale,
	Diabète sucré, diurétiques,
	Consommation d'alcool
	Perte de sang causée par infection parasitaire, brûlures, transpiration excessive, hémodialyse, hémolyse

<b>Type III : malabsorption</b>	Acrodermatite entéropathique
	Apport élevé de cuivre / fer
	Maladie cœliaque
	la maladie de Crohn
	Rectocolite hémorragique
	Fibrose kystique
	Dysfonctionnement hépatique
	Dysfonctionnement pancréatique
	Syndrome de l'intestin court
	Maladie de l'intestin irritable
	Ingestion élevée de phytates
	Éthylènediaminetétraacétique
	Acide
	Pénicillamine
	Les diurétiques
Valproate	
<b>Type IV : demande augmentée</b>	Grossesse
	Mères qui allaitent
	Les nourrissons prématurés
<b>Type V : autres</b>	Le syndrome de Down
	Anomalie congénitale du thymus

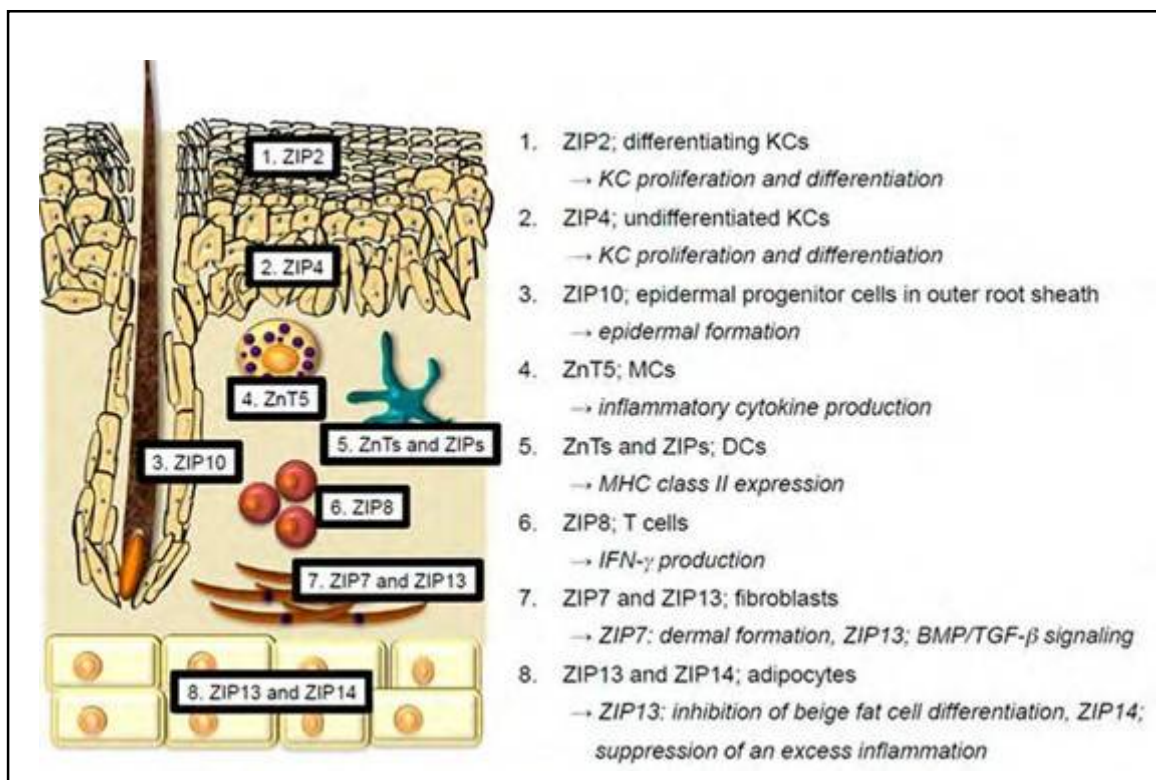
## **7.2. Déficit héréditaire : acrodermatite entéropathique**

### **7.2.1. Physiopathologie**

Maladie héréditaire rare, à transmission autosomique récessive, résultante de la mutation sur le gène du transporteur ZIP-4 conduisant à sa perte de fonction. Différentes mutations concernent le gène de ce transporteur ZIP-4 et qui affectent soit l'adressage à la membrane du récepteur, soit une baisse de l'activité, soit la protéine par un clivage précoce (139).

Ce fameux transporteur se retrouve au niveau du pôle apical des cellules de l'intestin. Ainsi cette mutation aboutit à une malabsorption intestinale du zinc, qui conduit à un déficit chronique (140 ,141).

La physiopathologie de l'Acrodermatite Entéropathique (AE) se résume en la libération d'ATP par les cellules kératinocytaires. Généralement cet ATP est hydrolysé par les cellules de Langerhans qui sont présentes également dans l'épiderme et le derme. Mais lors d'une carence accrue en Zinc, le TGF- $\beta$ 1 diminue et l'épiderme perd les cellules de Langerhans. L'ATP sera donc en surplus dans l'épiderme et cela engendrera une réaction inflammatoire ATP-médiée (140,141).



**Figure 12 :** La répartition des transporteurs de Zinc dans les différentes couches de la peau ainsi qu'au niveau des différents types cellulaires (99)

En contrepartie, toutes les cellules (derme ou épiderme) vont être touchées par un déficit en Zinc, ce qui explique que ce dernier va engendrer une désorganisation des couches cutanées. Chaque type cellulaire au niveau de la peau correspond à un transporteur différent, à savoir le transporteur ZnT5 pour les mastocytes par exemple (140). Sans oublier que ZIP-4, ZIP-2 et les métallothionéines sont impliqués dans la prolifération des kératinocytes (140,142).

Et donc c'est grâce à ces kératinocytes que l'on peut avoir un effet anti-inflammatoire et cicatrisant à la fois (142,141). Enfin, il y a des lésions cutanées s'associant à l'immunodéficience induite par la baisse de zincémie, nous donne une réaction de type allergique (140).

L'acrodermatite entéro-pathique est généralement associée à une alopecie. Elle résulte de la kératinisation anormale des cheveux les plus fragiles et de l'effluvium télogène, donc la chute brutale des cheveux (140,142).

L'acrodermatite entéro-pathique peut également être due à une carence d'excrétion du zinc dans le lait maternel, on parlera donc de type 2 ou de déficit néonatal transitoire en zinc ou pseudo acrodermatite entéro-pathique(143 ,139).

### **7.2.2. Diagnostic et signes cliniques**

Les signes cliniques se caractérisent généralement par la triade : acrodermatite, diarrhées et alopecie (139, 142,141).

L'acrodermatite correspond à des lésions cutanées (périoral, siège) pouvant s'associer à un eczéma de contact déclenché par des substances irritantes comme la salive, les selles et le port de chaussures (142).

Les diarrhées sont un résultat de l'effet irritant du zinc non absorbé sur la muqueuse intestinale.

Ces symptômes se développent d'une façon rapide, principalement chez des enfants prématurés et dès l'arrêt de l'allaitement maternel ou même plus tôt si l'enfant n'est pas allaité (139,141). Le zinc maternel est mieux absorbé pendant l'allaitement maternel et permet de camoufler le déficit en ZIP-4. Et si le patient n'est pas pris en charge, plusieurs signes cliniques vont se développer confirmant le déficit prolongé ou chronique du Zinc à savoir le retard de croissance avec des difficultés à prendre du poids, un retard mental ou un trouble du développement psychomoteur, un hypogonadisme, des troubles immunitaires, ... Ces signes pourront malheureusement être irréversibles en cas d'absence de traitement dans les 6 mois (144).

Le diagnostic sera posé lorsqu'on aura tout ou partie des signes cliniques et que l'enquête alimentaire confirme un déficit dans les apports. Puis on passera au dosage du Zinc sérique. Finalement, le dernier test que l'on peut réaliser est la réponse favorable à la supplémentation en Zinc comme cela a été démontré dans de nombreuses recherches (135, 141,144).

Finalement on note que les lésions cutanées présentent des caractéristiques histologiques décelables en anatomo-pathologie (142).



**Figure 13 :** Atteinte cutanée périforificielle de l'AE : anogénitale, péri-auriculaire, périoculaire et périorale.



**Figure 14 :** Atteinte cutanée acrale de l'AE.



**Figure 15 :** Autres localisations de l'atteinte cutanée de l'AE : genoux et membres.



**Figure 16 :** Atteinte des phanères dans le cadre d'AE.

### 7.2.3. Prise en charge

L'acrodermatite entéropathique, de par son caractère génétique, reste une maladie incurable. Toutefois, une supplémentation en zinc à vie reste le seul traitement afin que les signes cliniques de la triade soient résolutifs (135, 139,141).

Cela a été confirmé par de multiples études notamment celle de Campo et al (144). En effet, lors du diagnostic de l'enfant-cas, son zinc sérique était anormalement bas à savoir 27  $\mu\text{g/dL}$  et il présentait les signes cliniques de l'AE. On a commencé par une supplémentation orale avec du sulfate de zinc à savoir 2 mg/kg/jour. Ce traitement a permis une régression puis disparition des signes

cliniques cités auparavant ainsi qu'une augmentation de la zincémie atteignant 58 µg/dL. Toutefois, devant la mauvaise observance du traitement notamment lors de l'arrêt du traitement par la famille, il a été noté une réapparition des signes, qui a nécessité la remise en place du zinc oral.

Ainsi la supplémentation en zinc recommandée pour les enfants atteints d'Acrodermatite Entéropathique est chiffrée de 1 à 3 mg/kg/jour de zinc élément par voie orale.

Il existe différents sels de zinc (oxyde, sulfate, gluconate, acétate) qui diffèrent par le pourcentage de zinc élément qu'ils contiennent. En traitement d'attaque on pourrait même prescrire 6 voire même 12 mg/kg/jour (135).

Enfin, pour les déficits acquis on peut se limiter à (3 à 6 mois) de traitement, sinon pour l'AE héréditaire, ce sera une prise en charge et donc un traitement à prendre à vie. La surveillance dépendra de l'évolution des symptômes, et aussi sur des dosages de zinc sérique qu'il serait recommandé de les réaliser chaque 3 à 6 mois (141).

Retenant qu'il existe plusieurs niveaux de déficit, parfois importants et même sévères. Certains patients sont à risque plus élevé que la population générale soit au niveau de la carence, soit au niveau de la sensibilité aux effets de cette dernière. On a démontré que la supplémentation permet de rétablir les fonctions biologiques et biochimiques dès qu'il y'a une carence reconnue. Généralement les signes cliniques sont en grande partie réversibles (reprise de la croissance par exemple) mais la supplémentation ne pourra jamais faire régresser une maladie chronique installée sur un terrain déficitaire héréditaire par exemple.

Une carence modérée peut passer inaperçue, seul le dosage biochimique peut la diagnostiquer. Et en cas de déclaration de signes cités auparavant, la supplémentation est souvent commencée d'emblée puis le diagnostic pourra être confirmé par un dosage.

### **7.3. Déficit acquis : pseudoacrodermatite entéropathique**

Le déficit acquis en zinc notamment chez les nourrissons exclusivement nourris au sein est une affection rare, liée à un défaut d'apport dans le lait maternel. Le tableau clinique est identique à celui de l'acrodermatite enteropathique (145,146).

#### **7.3.1. Diagnostic**

Le diagnostic de déficit acquis en zinc par de faux d'apport dans le lait maternel a été retenu devant :

- Lésions polymorphes péri-buccales, érythème du siège et du cou persistant à partir de l'âge de 2 mois, l'atteinte phanérienne (cheveux très fins et cassants, paronychie et érythème péri-unguéal) ;
- La survenue des lésions sous allaitement maternel exclusif ;
- Zincémie effondrée chez l'enfant, normale chez la mère et un taux de zinc dans le lait maternel bas ;
- Absence de rechute après l'arrêt du traitement, une fois la diversification alimentaire instaurée.

Ces manifestations sont expliquées par un défaut d'apport de zinc par le lait maternel suite à un défaut de transfert du zinc du sang vers le lait maternel (145,147 ,148). Une mutation du gène SLC30A2, codant pour une protéine transporteuse du zinc du plasma vers le lait (ZnT- 2 (zinc transporter-2) protein) a été récemment identifiée (149).

D'autres affections peuvent être à l'origine de déficits acquis comme les maladies inflammatoires du tube digestif (150,151), la mucoviscidose (152), une nutrition parentérale prolongée sans supplémentation en zinc, les infections sévères, les déficits immunitaires (153).

### **7.3.2. Traitement**

Le traitement repose sur une supplémentation en zinc par voie orale à la dose de 15 à 30 mg/j de gluconate de zinc, ou 5 à 10 mg/kg par j de sulfate de zinc jusqu'à la diversification complète de l'alimentation et au sevrage de l'allaitement maternel. Une amélioration des lésions cutanées est notée dès les premiers jours de traitement, et la cicatrisation complète est habituellement obtenue en 2 à 4 semaines (149,153).

Et pour conclure : Des lésions périorificielles et des extrémités doivent faire évoquer une carence en zinc chez un nourrisson. S'il est nourri exclusivement au sein, un dosage du taux de zinc dans le lait maternel doit être réalisé qui, s'il est bas, est en faveur d'un défaut de transfert du zinc dans le lait maternel plutôt qu'une acrodermatite entéropathique.



# *Conclusion*



Le zinc est un oligo-élément crucial pour une croissance et un développement normal, et sa carence est l'une des carences en micronutriments les plus répandues.

Dans le corps humain, il est maintenu de manière stable dans les environs de 2g, réparti de la façon suivante : muscle squelettique 60%, os 30%, foie 5% et peau 5%.

Il existe deux étiologies majeures de la carence en zinc dans la peau : le déficit causé par une alimentation pauvre en zinc en particulier dans les pays en cours de développement. Cependant, même dans les pays développés, les végétariens, les femmes enceintes souffrent aussi d'une carence en zinc. Et le déficit héréditaire à savoir l'acrodermatite enthéropathique qui est une maladie héréditaire rare, à transmission autosomique récessive, due à une mutation sur le gène du transporteur ZIP-4 conduisant à la perte de sa fonction.

Même un déficit modéré peut entraîner des signes cliniques. Et comme nous l'avons vu, les enfants restent la population à vrai risque majeure de développer un déficit qui va se manifester essentiellement par des retards de croissance, ainsi que des troubles de développement (hypogonadisme) ou encore une susceptibilité accrue aux infections.

Cette carence peut être encore aggravée en raison d'états pathologiques comme une malabsorption, des pathologies inflammatoires chroniques, des cancers, des pathologies cardiovasculaires, des allergies, des pertes liquidiennes excessives à savoir les brûlures, la dialyse et l'utilisation de diurétiques.

Enfin, le traitement repose toujours sur la supplémentation en zinc pour les déficits acquis on peut avoir pour limites de 3 à 6 mois de traitement, sinon pour l'acrodermatite enthéropathique héréditaire, ce sera un traitement à prendre à vie.



# *Résumés*



## Résumé

**Titre :** Déficit en zinc et manifestations dermatologiques chez l'enfant.

**Mots clés :** Zinc - enfant - carence – manifestations cliniques – traitement.

**Auteur :** BENALI Hanane.

Le zinc est un oligo-élément essentiel aux systèmes nerveux gastro-intestinal, tégumentaire, immunitaire, reproducteur ainsi que central. Il agit comme cofacteur enzymatique dans de nombreux processus métaboliques de l'être Humain. C'est l'oligo-élément le plus quantitativement important dans notre organisme après le fer, maintenu de manière stable dans les environs de 2 à 3 grammes.

La peau constitue le troisième tissu du corps le plus riche en zinc avec un pourcentage de 5%.

Les manifestations cutanées surviennent généralement en cas de carence en zinc modérée à sévère et se présentent sous forme d'alopecie et de dermatite périorale, acrale et périnéale.

La carence en zinc est répandue dans de nombreuses régions du monde.

L'objectif de ce travail est de clarifier la place du zinc en dermatologie ainsi que les manifestations cutanées, le diagnostic, le traitement et la prévention en cas de carence chez l'enfant.

## **Summary**

**Title:** Zinc deficiency and dermatological manifestations in children.

**Keywords:** Zinc - child - deficiency - clinical manifestations - treatment.

**Author:** BENALI Hanane.

Zinc is an essential trace element for the gastrointestinal, integumentary, immune, reproductive and central nervous systems. It acts as an enzymatic cofactor in many human metabolic processes. It is the most quantitatively important trace element in our body after iron, maintained in a stable manner around 2 to 3 grams.

The skin is the third richest tissue in the body in zinc with a percentage of 5%.

Skin manifestations usually occur in moderate to severe zinc deficiency and present as alopecia and perioral, acral and perineal dermatitis.

Zinc deficiency is prevalent in many parts of the world.

The objective of this work is to clarify the place of zinc in dermatology as well as the cutaneous manifestations, diagnosis, treatment and prevention in cases of deficiency in children.

## ملخص

**العنوان:** نقص الزنك ومظاهره الجلدية عند الأطفال.

**الكلمات المفتاحية:** الزنك - الطفل - النقص - المظاهر السريرية - العلاج.

**المؤلف:** حنان بنعلي.

يشكل الزنك عنصراً أساسياً في كل من الجهاز الهضمي ، المناعي ، التناسلي ، والعصبي المركزي. يعمل كعامل مساعد إنزيمي في العديد من عمليات التمثيل الغذائي البشري.

إنه العنصر الأكثر أهمية من الناحية الكمية في أجسامنا بعد الحديد ، ويتم الحفاظ عليه بطريقة مستقرة حوالي 2 إلى 3 جرام.

و يعتبر الجلد ثالث أغنى الأنسجة في الجسم بالزنك بنسبة 5٪.

تظهر المظاهر السريرية الجلدية عادة في حالات النقص المعتدل إلى الشديد في الزنك وتظهر على شكل تساقط الشعر والتهاب الجلد حول الفم والأكزيما والعجان.

ينتشر نقص الزنك في أجزاء كثيرة من العالم.

الهدف من هذا العمل هو توضيح مكانة الزنك في الأمراض الجلدية من خلال دراسة كل من المظاهر السريرية، طرق التشخيص، العلاج والوقاية في حالات النقص عند الأطفال.



*Références*

*bibliographiques*



- [1]. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* févr 2013;18(2):144-57.
- [2]. SEVE M, FAVIER A. Métabolisme du zinc. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, 10-359-D-10, 2002.
- [3]. ROUSSEL AM. Chrome et syndrome métabolique. *Médecine des maladies métaboliques*, Novembre 2009.
- [4]. CHAPPUIS Philippe Les oligoéléments en médecine et biologie Edition Lavoisier
- [5]. BOHIC S, GHERSI-EGEA JF, PAOLETTI P, ARNAUD J, HUNOT S, BOOM A, BOURON A. Rôles biologiques des éléments-traces dans le cerveau : exemples du Zn et du Fe. *Revue neurologique*
- [6]. ANDRIOLLO-SANCHEZ M, HININGER-FAVIER I, MEUNIER N, VENNERIA E, O'CONNOR JM, MAIANI G, POLITO A, BORD S, FERRY M, COUDRAY C, ROUSSEL AM No Antioxidant Beneficial Effect of Zinc Supplementation on Oxidative Stress Markers and Antioxidant Defenses in Middle-Aged and Elderly Subjects: The Zenith Study. *Journal of the American College of Nutrition*, 2008
- [7]. Fridlender B, Chejanovsky N, Becker Y. Selective inhibition of herpes simplex virus type 1 DNA polymerase by zinc ions. *Virology.* 1 févr 1978
- [8]. Shlomai J, Asher Y, Gordon YJ, Olshevsky U, Becker Y. Effect of zinc ions on the synthesis of herpes simplex virus DNA in infected BSC-1 cells. *Virology.* juill 1975

- [9]. Kümel G, Schrader S, Zentgraf H, Daus H, Brendel M. The mechanism of the antiherpetic activity of zinc sulphate. *J Gen Virol.* déc 1990
- [10]. Fani M, Khodadad N, Ebrahimi S, Nahidsamiei R, Makvandi M, Teimoori A, et al. Zinc Sulfate in Narrow Range as an In Vitro Anti-*HSV-1* Assay. *Biol Trace Elem Res.* 2020
- [11]. Houston DMJ, Robins B, Bugert JJ, Denyer SP, Heard CM. In vitro permeation and biological activity of punicalagin and zinc (II) across skin and mucous membranes prone to Herpes simplex virus infection. *Eur J Pharm Sci.* 1 janv 2017.
- [12]. Suara RO, Crowe JE. Effect of zinc salts on respiratory syncytial virus replication. *Antimicrob Agents Chemother.* Mars 2004
- [13]. Belongia EA, Berg R, Liu K. A randomized trial of zinc nasal spray for the treatment of upper respiratory illness in adults. *Am J Med.* août 2001
- [14]. Hirt M, Nobel S, Barron E. Zinc nasal gel for the treatment of common cold symptoms: a double-blind, placebo- controlled trial. *Ear Nose Throat J.* oct 2000
- [15]. Smith WM, Davidson TM, Murphy C. Toxin-induced chemosensory dysfunction: a case series and review. *Am J Rhinol Allergy.* déc 2009.
- [16]. McBride K, Slotnick B, Margolis FL. Does intranasal application of zinc sulfate produce anosmia in the mouse? An olfactometric and anatomical study. *Chem Senses.* oct 2003.

- [17]. van Denderen JC, van Wieringen GW, Hillen B, Bleys RL. Zinc sulphate-induced anosmia decreases the nerve fibre density in the anterior cerebral artery of the rat. *Auton Neurosci*. 10 déc 2001.
- [18]. Jafek BW, Linschoten MR, Murrow BW. Anosmia after intranasal zinc gluconate use. *Am J Rhinol*. juin 2004.
- [19]. Davidson TM, Smith WM. The Bradford Hill criteria and zinc-induced anosmia: a causality analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. juill 2010.
- [20]. Hulisz D. Efficacy of zinc against common cold viruses: an overview. *J Am Pharm Assoc (2003)*. oct 2004.
- [21]. Macknin ML, Piedmonte M, Calendine C, Janosky J, Wald E. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold in children: a randomized controlled trial. *JAMA*. 24 juin 1998.
- [22]. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. avr 2015 [cité 16 avr 2020];2015(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6457799/>
- [23]. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding W-Q. Chloroquine Is a Zinc Ionophore. *PLoS One* [Internet]. 1 oct 2014 [cité 16 avr 2020];9(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4182877/>
- [24]. Carlucci P, Ahuja T, Petrilli CM, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv*. 8 mai 2020

- [25]. Jackson, MJ Physiologie du zinc: aspects généraux. En zinc en biologie humaine; Mills, CF, Ed .; Springer: Berlin / Heidelberg, Allemagne; New York, NY, Etats-Unis, 1989; pp. 1– 14.
- [26]. Michaelsson, G .; Ljunghall, K .; Danielson, BG Zinc dans l'épiderme et le derme chez des sujets sains. *Acta Derm. Venereol.* 1980, 60, 295–299. [PubMed]
- [27]. Inoue, Y .; Hasegawa, S.; Ban, S .; Yamada, T .; La date, protéine Y. ZIP2, un transporteur du zinc, est associée à la différenciation des kératinocytes. *J. Biol. Chem.* 2014, 289, 21451–21462. [CrossRef] [PubMed]
- [28]. Gustafson, GT Métaux lourds dans les granules de mastocytes de rat. *Laboratoire. Enquête.* 1967, 17, 588–598. [PubMed]
- [29]. Cowen, T .; Trigg, P .; Eady, RA Distribution des mastocytes dans le derme humain: Développement d'une technique de cartographie. *Br. J. Dermatol.* 1979, 100, 635–640. [CrossRef] [PubMed]
- [30]. Weber, A .; Knop, J .; Maurer, M. Analyse de modèle de populations de mastocytes cutanés humains par cartographie de la surface corporelle totale. *Br. J. Dermatol.* 2003, 148, 224-228. [CrossRef] [PubMed]
- [31]. Kambe, T .; Tsuji, T .; Hashimoto, A .; Itsumura, N. Les rôles physiologiques, biochimiques et moléculaires des transporteurs du zinc dans l'homéostasie et le métabolisme du zinc. *Physiol. Rev.* 2015, 95, 749–784.

- [32]. Palmiter, RD; Huang, L. Efflux et compartimentation du zinc par les membres de la famille SLC30 de porteurs de soluté. *Pflugers Arch.* 2004, 447, 744–751. [CrossRef] [PubMed]
- [33]. Tapiero, H .; Tew, KD Oligo-éléments dans la physiologie et la pathologie humaines: Zinc et métallothionéines. *Biomed. Pharmacother.* 2003, 57, 399–411. [CrossRef]
- [34]. Fuchs, E .; Raghavan, S. Obtenir sous la peau de la morphogénèse épidermique. *Nat. Rev. Genet.* 2002, 3, 199–209. [CrossRef] [PubMed]
- [35]. Blanpain, C.; Fuchs, E. Homéostasie épidermique: un acte d'équilibrage des cellules souches de la peau. *Nat. Mol. Cell Biol.* 2009, 10, 207-217. [CrossRef] [PubMed]
- [36]. Solanas, G .; Benitah, SA Régénérer la peau: une tâche pour le pool de cellules souches hétérogènes et la niche environnante. *Nat. Mol. Cell Biol.* 2013, 14, 737–748. [CrossRef] [PubMed]
- [37]. Roohani, N.; Hurrell, R .; Kelishadi, R .; Schulin, R. Zinc et son importance pour la santé humaine: une revue intégrative. *J. Res. Med. Sci.* 2013, 18, 144-157. [PubMed]
- [38]. Agren, MS Études sur le zinc dans la cicatrisation des plaies. *Acta Derm. Venereol.* 1990
- [39]. Lansdown, AB; Mirastschijski, U .; Stubbs, N.; Scanlon, E .; Agren, MS Zinc dans la cicatrisation des plaies: aspects théoriques, expérimentaux et cliniques. *Réparation des plaies Regener.* 2007, 15, 2–16. [CrossRef] [PubMed]

- [40]. Hara, T .; Takeda, TA; Takagishi, T .; Fukue, K .; Kambe, T .; Fukada, T. Rôles physiologiques des transporteurs de zinc: importance moléculaire et génétique dans l'homéostasie du zinc. *J. Physiol. Sci.* 2017, 67, 283-301. [CrossRef] [PubMed]
- [41]. Fukada, T .; Kambe, T. Caractéristiques moléculaires et génétiques des transporteurs de zinc en physiologie et pathogenèse. *Metallomics* 2011, 3, 662–674. [CrossRef] [PubMed]
- [42]. Taylor, KM; Nicholson, RI Les protéines LZT; la sous-famille LIV-1 des transporteurs de zinc. *Biochim. Biophys. Acta* 2003, 1611, 16–30. [CrossRef]
- [43]. Bin, BH; Fukada, T .; Hosaka, T .; Yamasaki, S.; Ohashi, W.; Hojyo, S.; Miyai, T .; Nishida, K .; Yokoyama, S.; Hirano, T. Caractérisation biochimique de la protéine ZIP13 humaine: un transporteur de zinc homo-dimérisé impliqué dans le syndrome dysplasique spondylocheiro ehlers-danlos. *J. Biol. Chem.* 2011, 286, 40255–40265. [CrossRef] [PubMed]
- [44]. Taylor, KM; Muraina, IA; Brethour, D .; Schmitt-Ulms, G .; Nimmanon, T .; Ziliotto, S.; Kille, P .; Hogstrand, C. Le transporteur de zinc ZIP10 forme un hétéromère avec ZIP6 qui régule le développement embryonnaire et la migration cellulaire. *Biochem. J.* 2016, 473, 2531–2544. [CrossRef] [PubMed]
- [45]. Lin, W.; Chai, J .; Love, J .; Fu, D. Electrodiffusion sélective d'ions zinc dans une protéine de type Zrt, Irt, ZIPB. *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 39013–39020. [CrossRef] [PubMed]

- [46]. Kagi, JH; Vallee, BL Metallothionein: Une protéine contenant du cadmium et du zinc provenant du cortex rénal équin. Ii. Propriétés physico-chimiques. *J. Biol. Chem.* 1961, 236, 2435–2442. [PubMed]
- [47]. Kagi, JH; Valee, BL Metallothionein: Une protéine contenant du cadmium et du zinc provenant du cortex rénal équin. *J. Biol. Chem.* 1960, 235, 3460–3465. [PubMed]
- [48]. Kambe, T .; Tsuji, T .; Hashimoto, A .; Itsumura, N. Les rôles physiologiques, biochimiques et moléculaires des transporteurs du zinc dans l'homéostasie et le métabolisme du zinc. *Physiol. Rev.* 2015, 95, 749–784. [CrossRef] [PubMed]
- [49]. Morgan, AJ; Lewis, G .; Van den Hoven, NOUS; Akkerboom, PJ L'effet du zinc sous forme de complexe érythromycine-zinc (lotion zineryt) et d'acétate de zinc sur l'expression et la distribution de la métallothionéine dans la peau de hamster. *Br. J. Dermatol.* 1993, 129, 563-570. [CrossRef] [PubMed]
- [50]. Thirumoorthy, N.; Shyam Sunder, A .; Manisenthil Kumar, K.; Senthil Kumar, M.; Ganesh, G .; Chatterjee, M. Une revue des isoformes de la métallothionéine et de leur rôle dans la physiopathologie. *Monde J. Surg. Oncol.* 2011, 9, 54. [CrossRef] [PubMed]
- [51]. Cherian, MG; Apostolova, MD Localisation nucléaire de la métallothionéine pendant la prolifération et la différenciation cellulaires. *Cellule. Mol. Biol.* 2000, 46, 347–356. [PubMed]

- [52]. Coyle, P .; Philcox, JC; Carey, LC; Rofe, AM Metallothionein: La protéine polyvalente. *Cellule. Mol. Life Sci.* 2002, 59, 627–647. [CrossRef] [PubMed]
- [53]. Giedroc, DP; Chen, X .; Apuy, JL Metal response element (MRE) - binding transcription factor-1 (MTF-1): Structure, fonction et régulation. *Antioxyde. Signal redox.* 2001, 3, 577–596. [CrossRef] [PubMed]
- [54]. Bin, BH; Bhin, J .; Kim, NH; Lee, SH; Jung, HS; Seo, J .; Kim, DK; Hwang, D.; Fukada, T .; Lee, AY; et coll. Un transporteur de Zn associé à l'acrodermatite entéropathique, ZIP4, régule l'homéostasie épidermique humaine. *J. Investig. Dermatol.* 2017, 137, 874–883. [CrossRef] [PubMed]
- [55]. Iwata, M .; Takebayashi, T .; Ohta, H .; Alcalde, RE; Itano, Y .; Matsumura, T. Accumulation de zinc et expression du gène de la métallothionéine dans l'épiderme proliférant lors de la cicatrisation de la peau de souris. *Histochem. Cell Biol.* 1999, 112, 283-290. [CrossRef] [PubMed]
- [56]. Karasawa, M .; Nishimura, N.; Nishimura, H .; Tohyama, C.; Hashiba, H .; Kuroki, T. Localisation de la métallothionéine dans les follicules pileux de la peau normale et la couche de cellules basales de l'épiderme hyperplasique: association possible avec la prolifération cellulaire. *J. Investig. Dermatol.* 1991, 97, 97-100. [CrossRef] [PubMed]
- [57]. King, JC; Shames, DM; Woodhouse, LR Homéostasie du zinc chez l'homme. *J. Nutr.* 2000, 130, 1360S – 1366S. [CrossRef] [PubMed]

- [58]. Prasad, AS Zinc: Un aperçu. *Nutrition* 1995, 11, 93–99. PubMed
- [59]. Hanada, K.; Sawamura, D.; Hashimoto, I .; Kida, K .; Naganuma, A. Prolifération épidermique de la peau chez les souris nulles métallothionéine. *J. Investig. Dermatol.* 1998, 110, 259-262. [CrossRef] [PubMed]
- [60]. Ogawa, Y .; Kawamura, T .; Shimada, S. Zinc et biologie de la peau. *Cambre. Biochem. Biophys.* 2016, 611, 113–119. [CrossRef] [PubMed]
- [61]. Inoue, Y .; Hasegawa, S.; Ban, S .; Yamada, T .; Date, Y .; Mizutani, H.; Nakata, S.; Tanaka, M.; La protéine Hirashima, N. ZIP2, un transporteur de zinc, est associée à la différenciation des kératinocytes. *J. Biol. Chem.* 2014, 289, 21451–21462. [CrossRef] [PubMed]
- [62]. Glover, MT; Atherton, DJ Carence en zinc transitoire chez deux frères et sœurs allaités à terme associée à une faible concentration de zinc dans le lait maternel. *Pediatr. Dermatol.* 1988, 5, 10–13. [CrossRef] [PubMed]
- [63]. Sharma, NL; Sharma, RC; Gupta, KR; Sharma, RP Acrodermatite entéropathique autolimitante. Une étude de suivi de trois familles interdépendantes. *Int. J. Dermatol.* 1988, 27, 485–486. [CrossRef] [PubMed]
- [64]. Schmitt, S .; Kury, S .; Giraud, M .; Dreno, B .; Kharfi, M .; Bezieau, S. Une mise à jour sur les mutations du gène SLC39A4 dans l'acrodermatite entéropathique. *Hum. Mutat.* 2009, 30, 926–933. [CrossRef] [PubMed]
- [65]. Fukada, T .; Civic, N .; Furuichi, T.; Shimoda, S.; Mishima, K .; Higashiyama, H .; Idaira, Y .; Asada, Y .; Kitamura, H .; Yamasaki, S.; et coll. Le transporteur de zinc SLC39A13 / ZIP13 est nécessaire pour le développement du tissu conjonctif; son implication dans les voies de signalisation BMP / TGF. *PLoS ONE* 2008, 3, e3642. [CrossRef]

- [66]. Kasana, S.; Din, J .; Maret, W. Causes génétiques et interactions gène-nutriments dans les carences en zinc chez les mammifères: Acrodermatitis enteropathica et carence en zinc néonatale transitoire comme exemples. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015, 29, 47–62. [CrossRef] [PubMed]
- [67]. Chowanadisai, W.; Lonnerdal, B .; Kelleher, SL Identification d'une mutation dans SLC30A2 (ZnT-2) chez les femmes avec une faible concentration de zinc dans le lait qui entraîne une carence néonatale en zinc transitoire. *J. Biol. Chem.* 2006, 281, 39699–39707. [CrossRef] [PubMed]
- [68]. Miletta, MC; Bieri, A .; Kernland, K.; Schoni, MH; Petkovic, V .; Fluck, CE; Eble, A .; Mullis, PE Carence néonatale transitoire en zinc causée par une mutation hétérozygote G87R dans le gène transporteur du zinc ZnT-2 (SLC30A2) chez la mère soulignant l'importance du Zn<sup>2+</sup> pour une croissance et un développement normaux. *Int. J. Endocrinol.* 2013, 2013, 259189. [CrossRef] [PubMed]
- [69]. Yamawaki, N.; Yamada, M .; Kan-no, T .; Kojima, T .; Kaneko, T .; Yonekubo, A. Composition en macronutriments, minéraux et oligo-éléments du lait maternel de femmes japonaises. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2005, 19, 171-181. [CrossRef] [PubMed]
- [70]. Découverte des gènes EVER1 et EVER2 [archive]
- [71]. Mahé E., «Épidermodysplasie verruciforme» [archive], sur [www.therapeutique-dermatologique.org](http://www.therapeutique-dermatologique.org), août 2005 (consulté le 19 juillet 2012)
- [72]. (en) Lowy DR, Androphy EJ. Warts. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff Ket al. 6th edn. New York: Mc Graw-Hill, 2003: 2119–2131 [archive].

- [73]. Bégaie, AL; Lowe, NM; Medina, MW; Patel, S .; Dykes, F .; Perez-Rodrigo, C .; Serra-Majam, L .; Nissensohn, M .; Moran, VH La relation entre l'apport en zinc et la croissance chez les enfants âgés de 1 à 8 ans: une revue systématique et une méta-analyse. *EUR. J. Clin. Nutr.* 2015, 69, 147-153. [CrossRef] [PubMed]
- [74]. Wang, H .; Hu, YF; Hao, JH; Chen, YH; Su, PY; Wang, Y .; Yu, Z .; Fu, L .; Xu, YY; Zhang, C .; et coll. La carence maternelle en zinc pendant la grossesse augmente les risques de restriction de croissance foetale: une étude de cohorte de naissance basée sur la population Sci. Rep. 2015, 5, 11262. [CrossRef] [PubMed]
- [75]. David, TJ; Wells, FE; Sharpe, TC; Gibbs, AC Bas zinc sérique chez les enfants atteints d'eczéma atopique. *Br. J. Dermatol.* 1984, 111, 597–601. [CrossRef] [PubMed]
- [76]. Kim, JE; Yoo, SR; Jeong, MG; Ko, JY; Ro, YS Niveaux de zinc des cheveux et efficacité de la supplémentation en zinc par voie orale chez les patients atteints de dermatite atopique. *Acta Derm. Venereol.* 2014, 94, 558–562. [CrossRef] [PubMed]
- [77]. Gholizadeh, N.; Mehdipour, M .; Najafi, S .; Bahramian, A .; Garjani, S.; Khoeini Poorfar, H. Évaluation du niveau de zinc sérique dans le lichen plan oral érosif et non érosif. *J. Dent.* 2014, 15, 52–56.
- [78]. :Dogan, P .; Dogan, M .; Klockenkamper, R. Détermination des oligo-éléments dans le sérum sanguin des patients atteints de la maladie de Behcet par analyse de fluorescence X par réflexion totale. *Clin. Chem.* 1993, 39, 1037-1041. [PubMed]

- [79]. Saglam, K .; Serce, AF; Yilmaz, MI; Bulucu, F .; Aydin, A .; Akay, C.; Sayal, A. Oligo-éléments et enzymes antioxydantes dans la maladie de Behcet. *Rheumatol. Int.* 2002, 22, 93–96. [PubMed]
- [80]. Yazdanpanah, MJ; Ghayour-Mobarhan, M .; Taji, A .; Javidi, Z .; Pezeshkpoor, F .; Tavallaie, S .; Momenzadeh, A .; Esmaili, H .; Shojaie-Noori, S.; Khoddami, M .; et coll. Bilan sérique en zinc et cuivre chez les patients iraniens atteints de pemphigus vulgaris. *Int. J. Dermatol.* 2011, 50, 1343–1346. [CrossRef] [PubMed]
- [81]. Tasaki, M .; Hanada, K.; Hashimoto, I. Analyses des taux sériques de cuivre et de zinc et des rapports cuivre / zinc dans les maladies de la peau. *J. Dermatol.* 1993, 20, 21–24. [CrossRef] [PubMed]
- [82]. Mullans, EA; Cohen, PR Érythème migratoire nécrolytique iatrogène: rapport de cas et examen de l'érythème migratoire nécrolytique non associé à la glucagonomie. *Confiteure. Acad. Dermatol.* 1998, 38, 866–873. [CrossRef]
- [83]. Tierney, EP; Badger, J. Etiologie et pathogenèse de l'érythème migratoire nécrolytique: Revue de la littérature. *MedGenMed* 2004, 6, 4. [PubMed]
- [84]. Van Beek, AP; de Haas, ER; van Vloten, WA; Lips, CJ; Roijers, JF; Canninga-van Dijk, MR Le syndrome de glucagonoma et l'érythème migratoire nécrolytique: une revue clinique. *EUR. J. Endocrinol.* 2004, 151, 531–537. [CrossRef] [PubMed]
- [85]. Walker, NP Érythème migratoire nécrolytique atypique associé à un adénocarcinome jéjunal. *JR Soc. Med.* 1982, 75, 134–135. [PubMed]

- [86]. Rokunohe, D.; Nakano, H .; Ikenaga, S.; Umegaki, N.; Kaneko, T .; Matsubishi, Y .; Tando, Y .; Toyoki, Y .; Hakamada, K.; Kusumi, T .; et coll. Réduction des cellules épidermiques de Langerhans chez les patients atteints d'érythème migratoire nécrolytique. *J. Dermatol. Sci.* 2008, 50, 76–80. [CrossRef] [PubMed]
- [87]. Bogan, KL; Brenner, C. Acide nicotinique, nicotinamide et nicotinamide riboside: une évaluation moléculaire des vitamines précurseurs de NAD + dans la nutrition humaine. *Annu. Rev. Nutr.* 2008, 28, 115-130. [CrossRef] [PubMed]
- [88]. Rajakumar, K. Pellagra aux États-Unis: une perspective historique. *Sud. Med. J.* 2000, 93, 272-277. [CrossRef] [PubMed]
- [89]. Chick, H. L'étiologie de la pellagre: un examen des théories actuelles. *J. Trop. Med. Hyg.* 1951, 54, 207-213. [CrossRef]
- [90]. Vannucchi, H .; Favaro, RM; Cunha, DF; Marchini, JS Évaluation de l'état nutritionnel en zinc des patients atteints de pellagre. *Alcool Alcool.* 1995, 30, 297-302. [PubMed]
- [91]. Mock, DM Manifestations cutanées d'une carence en biotine. *Semin. Dermatol.* 1991, 10, 296-302. [PubMed]
- [92]. Mock, DM; Johnson, SB; Holman, RT Effets de la carence en biotine sur la composition en acides gras sériques: preuves d'anomalies chez l'homme. *J. Nutr.* 1988, 118, 342-348. [CrossRef] [PubMed]
- [93]. Suchy, SF; Rizzo, WB; Wolf, B. Effet de la carence en biotine et de la supplémentation sur le métabolisme des lipides chez le rat: Acides gras saturés. *Un m. J. Clin. Nutr.* 1986, 44, 475–480. [CrossRef] [PubMed]

- [94]. Matsusue, S .; Kashihara, S.; Takeda, H .; Koizumi, S. Carence en biotine pendant la nutrition parentérale totale: sa manifestation clinique et son taux plasmatique d'acides gras non estérifiés. JPEN J. Parenter. Entrer. Nutr. 1985, 9, 760–763. [CrossRef] [PubMed]
- [95]. Lagier, P .; Bimar, P .; Seriat-Gautier, S .; Dejode, JM; Brun, T .; Bimar, J. Carence en zinc et en biotine pendant la nutrition parentérale prolongée chez le nourrisson. Presse Med. 1987, 16, 1795-1797. [PubMed]
- [96]. Khalidi, N.; Wesley, JR; Thoene, JG; Whitehouse, WM, Jr .; Baker, WL Carence en biotine chez un patient atteint du syndrome de l'intestin court pendant la nutrition parentérale à domicile. JPEN J. Parenter. Entrer. Nutr. 1984, 8, 311–314. [CrossRef] [PubMed]
- [97]. Fujimoto, W.; Inaoki, M .; Fukui, T .; Inoue, Y .; Kuhara, T. Carence en biotine chez un nourrisson nourri avec une formule d'acides aminés. J. Dermatol. 2005, 32, 256–261. [CrossRef] [PubMed]
- [98]. Sullivan, JR; Kossard, S. Alopécie du cuir chevelu acquise. Partie I: Un examen. Australas. J. Dermatol. 1998, 39, 207–219. [CrossRef] [PubMed]
- [99]. Finner, AM Nutrition et cheveux: carences et suppléments. Dermatol. Clin. 2013, 31, 167-172. [CrossRef] [PubMed]
- [100]. Karashima, T .; Tsuruta, D.; Hamada, T .; Ono, F .; Ishii, N.; Une mise.; Ohyama, B .; Nakama, T .; Dainichi, T.; Hashimoto, T. Thérapie orale au zinc pour l'effluvium télogène lié à une carence en zinc. Dermatol. Ther. 2012, 25, 210-213. [CrossRef] [PubMed]

- [101]. Kil, MS; Kim, CW; Kim, SS Analyse des concentrations sériques de zinc et de cuivre dans la perte de cheveux. *Ann. Dermatol.* 2013, 25, 405–409. [CrossRef] [PubMed]
- [102]. Amador, M .; Pena, M .; Garcia-Miranda, A .; Gonzalez, A .; Hermelo, M. Letter: Faibles concentrations de zinc dans les cheveux dans l'acrodermatite entéropathique. *Lancet* 1975, 1, 1379. [CrossRef]
- [103]. Traupe, H .; Happle, R .; Grobe, H .; Bertram, HP Microscopie de polarisation des cheveux dans l'acrodermatite entéropathique. *Pediatr. Dermatol.* 1986, 3, 300–303. [CrossRef] [PubMed]
- [104]. Dupré, A .; Bonafe, JL; Carriere, JP Les cheveux dans l'acrodermatite interopathique - Un indicateur de maladie? *Acta Derm. Venereol.* 1979, 59, 177-178. [PubMed]
- [105]. Xing, L .; Dai, Z .; Jabbari, A .; Cerise, JE; Higgins, Californie; Gong, W .; de Jong, A .; Harel, S.; DeStefano, GM; Rothman, L.; et coll. L'alopecie areata est provoquée par les lymphocytes T cytotoxiques et est inversée par l'inhibition de JAK. *Nat. Med.* 2014, 20, 1043-1049. [CrossRef] [PubMed]
- [106]. Park, H .; Kim, CW; Kim, SS; Park, CW L'effet thérapeutique et la modification du taux de zinc sérique après une supplémentation en zinc chez les patients atteints d'alopecie areata qui avaient un faible taux de zinc sérique. *Ann. Dermatol.* 2009, 21, 142-146. [CrossRef] [PubMed]
- [107]. Abdel Fattah, NS; Atef, MM; Al-Qaradaghi, SM Évaluation du taux de zinc sérique chez les patients atteints d'alopecie nouvellement diagnostiquée et résistante. *Int. J. Dermatol.* 2016, 55, 24–29. [CrossRef] [PubMed]

- [108]. Cervantes J, Eber AE, Perper M, et al. The role of zinc in the treatment of acne: A review of the literature. *Dermatol Ther.* janv 2018;31(1).
- [109]. Kucharska A, Szmurło A, Sińska B. Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol.* avr 2016;33(2):81-6.
- [110]. Rostami Mogaddam M, Safavi Ardabili N, Maleki N, Soflaee M. Correlation between the severity and type of acne lesions with serum zinc levels in patients with acne vulgaris. *BioMed Res Int.* 2014;2014:474108.
- [111]. Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc Therapy in Dermatology: A Review. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014.
- [112]. Lansdown, AB; Mirastschijski, U .; Stubbs, N.; Scanlon, E .; Agren, MS Zinc dans la cicatrisation des plaies: aspects théoriques, expérimentaux et cliniques. *Réparation des plaies Regen.* 2007, 15, 2–16. [CrossRef] [PubMed]
- [113]. Schwartz, JR; Marsh, RG; Draelos, ZD Zinc et santé de la peau: vue d'ensemble de la physiologie et de la pharmacologie. *Dermatol. Surg.* 2005, 31, 837–847. [CrossRef] [PubMed]
- [114]. Agren, MS; Stromberg, HE Traitement topique des escarres. Un essai comparatif randomisé de la varidase et de l'oxyde de zinc. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 1985, 19, 97-100. [CrossRef] [PubMed]
- [115]. Agren, MS Études sur le zinc dans la cicatrisation des plaies. *Acta Derm. Venereol. Suppl.* 1990
- [116]. Medicine I of. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids [Internet]. 2000 [cité 17 mars 2019].

- [117]. Kharf M, Zaraa I, Kury S, et al. Acrodermatite ente´ropathique chez un nourrisson ne´ à terme nourri exclusivement au sein. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:246–8.
- [118]. Piletz JE, Ganschow RE. Lethal milk mutation results in dietary zinc deficiency in nursing mice. *Am J Clin Nutr* 1978;31:560–2.
- [119]. Kuramoto Y, Igarashi Y, Tagami H. Acquired zinc deficiency in breastfed infants. *Semin Dermatol* 1991;10:309–12.
- [120]. Kumar P, Lal NR, Mondal AK, et al. Zinc and skin: a brief summary. *Dermatol Online J* 2012;18:1.
- [121]. Granel F, Barbaud A, Reichert S, et al. Acrodermatitis enteropathica-like rash and enterocolitis. *Eur J Dermatol* 1998;8:445–6.
- [122]. Krasovec M, Frenk E. Acrodermatitis enteropathica secondary to Crohn’s disease. *Dermatology* 1996;193:361–3.
- [123]. Mazzocchi C, Michel JL, Chalencon V, et al. Carence en zinc dans la mucoviscidose. *Arch Pediatr* 2000;7:1081–4.
- [124]. Reichel M, Mauro TM, Ziboh VA, et al. Acrodermatitis enteropathica in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1992;128:415–7.

# Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرعياً في جراحة صحة مرضي هدي في الأول.
  - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
  - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسماً بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 361

سنة : 2021

# نقص الزنك ومظاهره الجلدية عند الأطفال

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة حنان بنعلي

المزادة يوم 06 غشت 1995 بالقيطرة

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الزنك؛ الطفل؛ النقص؛ المظاهر السريرية؛ العلاج

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد العالي بنتهيلا

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية