

■ Micronutrition et médecine fonctionnelle

Zinc : homéostasie, rôles, carences. Un oligoélément essentiel dans l'immunité antivirale



S. BÉCHAUX
Dermatologue, THONON-LES-BAINS.

Un oligoélément (OE) est un sel minéral nécessaire à la vie de l'organisme mais en très petite quantité (< 1 mg/kg de poids corporel). Le zinc (Zn^{2+} métal divalent) est un OE très important pour la croissance, le développement et l'homéostasie de la fonction immunitaire. C'est l'élément trace essentiel le plus abondant dans le corps après le fer. Il catalyse l'activité enzymatique, contribue à la structure des protéines et régule l'expression des gènes [1]. La carence en Zn est très fréquente, il faudra donc contrôler le statut en Zn, supplémenter et contrôler à nouveau car l'absorption intestinale est limitée par de nombreux facteurs.

La supplémentation en Zn trouve sa place dans de nombreuses indications dermatologiques ainsi que dans la pandémie virale SARS-CoV-2, grâce à ses propriétés antivirales démontrées.

■ Homéostasie du zinc [2]

● Absorption

Seulement 33 % du zinc alimentaire est absorbé au niveau du jéjunum.

● Distribution

Le corps en contient environ 2,5 g, dont 30 % dans les os et 60 % dans les muscles. Par ailleurs, le foie, les organes reproducteurs masculins, la rétine, la peau et les cheveux ont une teneur élevée en Zn.

● Transport

Le Zn est lié à l'albumine pour les 2/3, à l' α 2-macroglobuline, à la transferrine et à la transthyrétine.

● Dosage

Le Zn plasmatique est d'environ 1 mg/L, mais il ne représente que 1 % du Zn total, 90 % étant intracellulaire. Le Zn érythrocytaire est de 12 à 15 mg/L, la valeur la plus haute est requise, lors d'une supplémentation, pour que le Zn soit fonctionnel.

● Les sources de zinc (fig. 1)

Il faut optimiser nos apports par l'alimentation, car les subcarences sont fréquentes. L'apport est garanti grâce aux aliments d'origine animale comme les viandes rouges, les poissons et les fruits de mer, essentiellement les huîtres (70 mg/100 g).

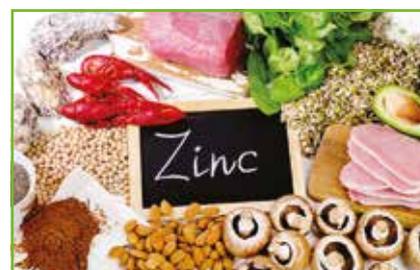


Fig. 1 : Sources de zinc (@guidedusupplement.fr)

Les sources végétales sont moins riches : cacao, lentilles, germe de blé.

Pour les végans et les végétariens, le statut en Zn sera à contrôler, car les produits céréaliers et les légumineuses contiennent des phytates et des oxalates empêchant son absorption intestinale.

■ Rôles physiologiques [3, 4]

● Rôle de cofacteur

Le Zn est le cofacteur d'environ 2 000 enzymes, nommées zinc métallo-enzymes. En enzymologie, un cofacteur désigne une petite molécule de nature non protéique ou un ion métallique, associé à l'enzyme et rendant son activité catalytique possible (fig. 2). En l'absence du cofacteur, l'enzyme ne sera pas fonctionnelle.

● Rôle structural

>>> Dans la synthèse protéique

Il contribue à la stabilité structurelle de la forme tridimensionnelle de près

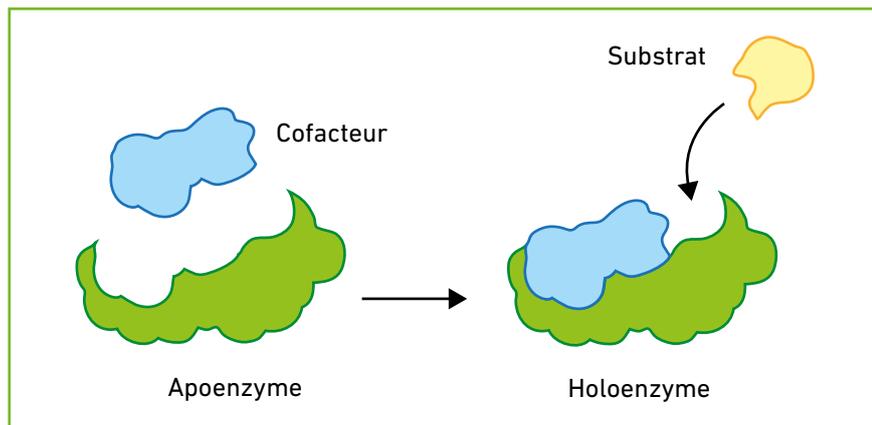


Fig. 2 : Schéma d'un cofacteur. D'après Fernandes A, 2017.

de 750 facteurs de transcription en les maintenant fonctionnels. C'est par ses interactions avec des résidus cystéine et histidine que le Zn va plicaturer les protéines, formant des petits motifs structuraux appelés les "protéines à doigt de Zn" (fig. 3).

Celles-ci possèdent une affinité pour les portions uniques de l'ADN dans des régions promotrices de gènes. Cette découverte primordiale des "protéines à doigt de Zn" a valu le prix Nobel de chimie en 2006 à R. Kornberg qui travaillait sur la transcription des gènes avec les ARN polymérases chez les eucaryotes. Il existe donc une relation indissociable entre la structure et la fonctionnalité des protéines.

Le Zn est nécessaire à l'embryogénèse assurant la bonne formation des tissus,

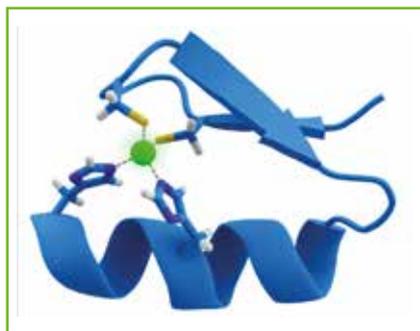


Fig. 3 : Protéine à doigt de zinc avec, au centre, le zinc en vert (©Wikipédia).

en particulier du tube neural et du système digestif :

- dans la synthèse des lipides : lors de la métabolisation des acides gras polyinsaturés (AGPI), les désaturases hépatiques sont des enzymes à zinc ;
- les zinc métalloenzymes sont impliquées aussi dans la formation et l'hydrolyse des acides nucléiques et des carbohydrates.

● Rôle antiradicalaire et antioxydant majeur

Le Zn est le cofacteur, avec le cuivre (Cu), de la superoxyde dismutase mitochondriale de type 1 (SOD1). En l'absence de Zn, la SOD1 ne sera pas fonctionnelle, il y aura accumulation du radical hydroxyle (OH°) qui générera un stress oxydant. C'est un antagoniste du fer et du cuivre empêchant ainsi la réaction de Fenton.

● Fonctions régulatrices

Ces fonctions sont indispensables dans la réplication de l'ADN, la transcription de l'ARN, la synthèse des protéines, la division cellulaire et l'activation cellulaire.

● Effet GABA-like

Le besoin en Zn dans le cerveau (hippocampe) est important. Il a un effet

direct sur le récepteur de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) qui favorise la tranquillité et l'apaisement, en étant le principal neurotransmetteur inhibiteur du potentiel d'action membranaire des neurones ; il neutralise les effets excitateurs du glutamate. La carence en Zn contribue à la dépression par le biais du glutamate, neurotransmetteur excitateur du SNC qui prendra le dessus sur le répresseur GABA. Il y aura donc une surstimulation avec une apoptose neuronale [5].

● Rôle dans le métabolisme hormonal [6]

Le Zn intervient sur la sécrétion, l'activité ou le site de fixation tissulaire de nombreuses hormones : testostérone, insuline (un atome de Zn figure au centre de la molécule), hormone de croissance (retard de croissance). Il est très impliqué dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes : dans la synthèse hormonale, l'activité du récepteur, la conversion de T4 en T3 et la production des protéines transporteuses.

Il intervient aussi sur des facteurs de différenciation tels que le NGF (*Nerve Growth Factor*), la thymuline (hormone du thymus, primordiale pour la fonction immune) et la gustine (protéine indispensable à la perception du goût dans les bourgeons du goût).

● Rôle dans la synthèse du transporteur de la vitamine A

Dans le foie, la synthèse de la *Retinol Binding Protein* (RBP), protéine qui transporte la vitamine A (sous forme de rétinol) du foie vers les tissus cibles, est Zn-dépendante. La carence en Zn entraînera une carence fonctionnelle en vitamine A, ce qui altérera aussi la bioactivité de la vitamine D même si celle-ci est à un taux optimal (60-80 ng/mL). En effet, les vitamines D et A forment un hétérodimère sur le récepteur nucléaire et ont besoin d'être à un taux suffisant pour engendrer la transcription des gènes impliqués.

Micronutrition et médecine fonctionnelle

Carences et populations spécifiques

• Êtes-vous carencé en zinc ?

La carence en Zn est très fréquente, même dans les pays à haut niveau de vie, considérée comme un problème majeur de santé publique. Elle concerne 25 % de la population des pays en voie de développement. La carence en Zn est pro-inflammatoire.

Il faudra y penser devant :

- des infections à répétition ;
- des troubles cutanés (acné, dermatite), une peau plus sèche et rugueuse, des cheveux secs, cassants et tombants, des ongles striés, cassants, tachetés de blanc ;
- un retard à la cicatrisation ;
- une perte du goût et de l'odorat ;
- une perte d'appétit ;
- une perturbation du métabolisme de l'insuline (prise de poids, insulino-résistance) ;
- des troubles de la fertilité ;
- une DMLA.

• Origine des carences

>>> Déficit d'apports

- carence alimentaire : alcoolisme, malnutrition protéique, alimentation riche en céréales ;
- malabsorption : pathologies intestinales inflammatoires chroniques, insuffisance pancréatique ;
- interactions alimentaires : de nombreux facteurs inhibent l'absorption du Zn (les phytates, les fibres alimentaires, l'hémicellulose, la lignine, la caséine et de fortes doses de fer, Cu et calcium).

>>> Augmentation des pertes

- diarrhée chronique ;
- grands brûlés ;
- diabétiques : la carence est plus fréquente, ce qui augmenterait le risque d'infections.

• Les variations physiologiques des besoins journaliers

- femmes enceintes : 20 mg/j ; femmes allaitantes : 25 mg/j ;

- enfants et adultes : 10 à 15 mg/j ;
- personnes âgées : jusqu'à 40 mg/j car l'absorption est moins bonne et l'immunosénescence serait liée à la carence en Zn.

Zinc et santé

L'EFSA (European Food Safety Authority) a confirmé en 2014 que l'apport nutritionnel en Zn a des bienfaits démontrés sur la santé en contribuant [7] :

- au fonctionnement normal du système immunitaire ;
- à la protection des cellules contre le stress oxydatif ;
- à une fonction cognitive normale ;
- à une fertilité et à une reproduction normales, ainsi qu'au maintien d'un taux normal de testostérone dans le sang ;
- au métabolisme normal des macronutriments (glucides, protéines et lipides), des acides gras, de la vitamine A, de l'équilibre acido-basique, de la synthèse protéique et de la synthèse de l'ADN ;
- à conserver une vision normale ;
- à maintenir l'ossature, la peau, les cheveux et les ongles en bon état.

En pathologie

• Zinc et peau [8, 9]

Le Zn est un OE important requis pour un fonctionnement normal de la peau. Celle-ci contient 6 % du Zn total.

>>> Effets cicatrisants

Il favorise la différenciation, la prolifération et la survie des kératinocytes épidermiques. Il stimule la prolifération fibroblastique, en augmentant la synthèse d'élastine et de collagène par son action au niveau des lysyl oxydases.

>>> Effets anti-inflammatoires

Il inhibe le chimiotactisme des polynucléaires, la production de cytokines pro-inflammatoires IL6 et TNF α , les

Toll-like récepteurs 2 (TLR2) et l'expression des intégrines par les kératinocytes.

Dans l'**acné**, il y a une corrélation entre la déficience en Zn et la sévérité des lésions. Il a un effet antiandrogénique par l'inhibition de l'expression de la 5- α réductase de type I impliquée dans la production du sébum. *Cutibacterium acnes* joue un rôle majeur dans les facteurs déclenchants de l'acné. Le système IGF-1 (*Insulin Growth Factor-1*) stimule la prolifération des kératinocytes via l'activation du récepteur IGF-1, le Zn régulant à la baisse ce mécanisme [10].

Dans la **rosacée**, l'**alopécie** et l'**aphtose**, les études montrent l'efficacité d'une supplémentation en Zn.

Dans le **mélasma**, une étude a montré chez 118 patients avec mélasma *versus* 118 patients en bonne santé une déficience en zinc sérique chez 45,8 % contre 23,7 % chez les sujets contrôles [11].

L'**acrodermatitis enteropathica** est une affection rare, sévère, transmise sur le mode autosomique récessif, due à une malabsorption du Zn, mortelle en l'absence de supplémentation. Elle se présente, chez le nourrisson, par des lésions érythémato-squameuses, vésiculobulleuses et érosives péribuccale et périnéale associées à une alopécie et une diarrhée. L'anomalie génétique se situe sur le transporteur ZIP4 (ou SLC 39) qui favorise l'absorption du Zn dans l'entérocyte.

• Zinc et immunité

>>> Rappels

Un apport suffisant en Zn journalier est indispensable au bon fonctionnement du système immunitaire (SI), d'autant plus qu'il n'y a pas de réserve notable en zinc. 40 mg/j paraît être un minimum au-delà de 40 ans car il est mal absorbé par l'intestin, surtout si celui-ci est en dysbiose [5]. Avant toute supplémentation en Zn, afin d'optimiser son absorption et sa biodisponibilité, il faudra vérifier la

perméabilité de l'intestin et ne pas hésiter à supplémenter en glutamine à 3 g/j, acide aminé qui permettra de consolider la cohésion des jonctions serrées des entérocytes. Par ailleurs, le Zn favorise la fonction de barrière intestinale, la muqueuse se renouvelant toutes les 36 h. Cette muqueuse intestinale, tout comme la peau et les alvéoles pulmonaires, constitue la première ligne de défense de notre SI contre les pathogènes.

Le Zn est "le gardien" de la fonction immunitaire [12] qui joue un rôle primordial dans la signalisation cellulaire. Il est nécessaire pour produire suffisamment de cellules immunitaires aussi bien pour le SI inné qu'adaptatif.

Lors de la première rencontre d'une cellule immunitaire adaptative, cellule présentatrice de l'antigène (macrophage, cellule dendritique, cellule de Langherans) avec l'antigène, les lymphocytes seront stimulés en présence de Zn. L'expansion clonale, par division mitotique, va avoir lieu. La présence de Zn est indispensable pour la réplication de l'ADN et pour la production de cellules mémoires, tant pour les lymphocytes B (immunité humorale) que pour les lymphocytes T (immunité cellulaire), Th1, Th2, Th17, T cytotoxiques et T *helper*.

>>> Zinc et virus [13-14]

Des études *in vitro* ont montré le rôle inhibiteur du Zn dans plusieurs étapes du cycle de réplication virale, à savoir l'inactivation du virus extracellulaire, l'inhibition du déshabillage viral, de la transcription du génome viral, de la traduction et de la transformation des protéines virales. Le Zn est connu pour limiter la réplication des virus tels que VIH, herpès, rhinovirus, papillomavirus mais aussi ceux de la grippe et du coronavirus.

>>> Zinc et SARS-CoV-2 [15, 16]

Si le patient est dans un environnement nutritionnel pro-inflammatoire (inflammation systémique de bas grade), la

carence en Zn dérégulera la communication cellulaire et contribuera à un orage cytokinique.

En cas de réponse immunitaire importante, le Zn sera consommé en grandes quantités par les tissus qui se divisent (comme l'intestin) et ne sera plus disponible pour les organes du goût et de l'odorat. Ce qui expliquerait les premiers symptômes de dysgueusie puis d'agueusie (perte du goût) et d'anosmie (perte de l'odorat) dès les premiers jours de l'infection par le SARS-CoV-2 chez 87 % des patients. La supplémentation en Zn pourrait être incluse en prévention du SARS-CoV-2 et en général pour améliorer l'immunité.

Quelle supplémentation envisager ?

● Les doses

Les apports journaliers recommandés (AJR) sont de 10-15 mg mais ils ne semblent pas suffisants au vu des carences fréquentes. Aux États-Unis, la dose recommandée est plus élevée : 40 mg/j.

● Les formes

Les chlorures et les sulfates sont plus rapidement éliminés alors que les formes organiques à base de picolinate, gluconate, pidolate ou bisglycinate seront mieux assimilées et davantage biodisponibles [17].

● Les associations

Son assimilation sera optimisée s'il est combiné à la vitamine B6 et à la vitamine D car elle active le gène codant pour son transporteur [18]. Selon les indications, il sera judicieux de l'associer à d'autres OE car l'action sera synergique [3].

● Les effets secondaires

Maux de tête, goût métallique dans la bouche, douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements.

● Les interactions

>>> Nutritionnelles

Le Zn est à prendre 2 h après un repas. Il entre en compétition avec les phytates, le fer, le calcium et le Cu. L'absorption intestinale du Cu est inhibée par le Zn. En cas de supplémentation en Zn, il faudra veiller au statut en Cu pour conserver un juste équilibre entre les deux.

>>> Médicamenteuses

Les cyclines, les diurétiques (l'hydroxychlorothiazide), la D-pénicillamine, les pansements gastriques alcalins, les antagonistes calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les glucocorticoïdes et certaines pilules contraceptives.

En conclusion

Le zinc est un OE incontournable en dermatologie. Les carences fréquentes nous incitent à une supplémentation adéquate. Son rôle primordial dans l'immunité antivirale lui donne une place de choix actuellement comme thérapeutique adjuvante au même titre que l'obtention d'un microbiote intestinal en eubiose, la vitamine D et les oméga-3 (*cf. les articles parus précédemment dans cette rubrique de micronutrition et médecine fonctionnelle*).

BIBLIOGRAPHIE

1. GROSDIDIER R. Journée oligothérapie et nutrition cellulaire active. Laboratoire Nutergia.
2. CASTRONOVO V. Diplôme de médecine fonctionnelle et nutritionnelle. Module 8 : l'homme métal, l'homme minéral. Cours 2 : le zinc. Paris 2017.
3. HININGER-FAVIER I. *Le zinc*. DU de physiologie nutrition clinique et biologique. Faculté de Grenoble, 2019.

I Micronutrition et médecine fonctionnelle

4. SAPER RB, RASH R. Zinc: an essential micronutrient. *Am Fam Physician*, 2019;79:768.
5. CASTRONOVO V. Webinar “Il était une fois le système immunitaire”. Épisode 7; Juillet 2020. Le zinc: nutriment essentiel du système immunitaire. www.lims-mbnext.be/medecin.
6. BALTACI AK, MOGULKOC R, BALTACI SB. Review: the role of zinc in the endocrine system. *Pak J Pharm Sci*, 2019;32:231-239.
7. Scientific opinion on dietary reference values for zinc. *EFSA Journal*, 2014; 12:3844.
8. GUPTA M, MAHAJAN V, MEHTA KS *et al*. Zinc therapy in dermatology: a review. *Dermatol Res Pract*, 2014;2014:709152.
9. QUÉNAN S. Zinc. Mai 2015. www.therapeutique-dermatologique.org. Fondation René Touraine.
10. ISARD O, KNOL AC, ARIES MF *et al*. Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol*, 2011;131:59-66.
11. MOGADDAM MR, ARDABILI NS, ALAMDARI MI *et al*. Evaluation of the serum zinc level in adult patients with melasma: is there a relationship with serum deficiency and melasma? *J Cosmet Dermatol*, 2018;17:417-422.
12. WESSELS I, MAYWALD M, RINK L. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients*, 2017;9:1286.
13. READ SA, OBEID S, AHLENSTIEL C *et al*. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr*, 2019;10:696-710.
14. MAARES M, HAASE H. Zinc and immunity: an essential interrelation. *Arch Biochem Biophys*, 2016;611:58-65.
15. JOACHIMIAK MP. Zinc against COVID-19? Symptom surveillance and deficiency risk groups. *PLoS Negl Trop Dis*, 2021;15:e0008895.
16. RAHMAN MT, IDID SZ. Can Zn be a critical element in COVID-19 treatment? *Biol Trace Elem Res*, 2021;199:550-558.
17. DEHOX R. *Ne vous trompez pas de zinc*. Journal de médecine anti-âge, 2020;47:12-14.
18. CLARO DA SILVA T, HILLER C, GAI Z *et al*. Vitamine D3 transactivates the zinc and manganese transporter SL30A10 via vitamin D receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016; 163:77-87.

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts.