

LA PLACE DES MICRONUTRIMENTS EN MÉDECINE

N. PAQUOT (1), A. J. SCHEEN (2)

RÉSUMÉ : Les micronutriments occupent une place essentielle dans le métabolisme et les fonctions physiologiques des tissus. Ils constituent des co-facteurs ou des co-enzymes dans l'activité des enzymes et ont un rôle important dans la protection contre le stress oxydant. Leur apport adéquat est indispensable pour le maintien d'une santé optimale tout au long de la vie. En cas de déficit avéré et prolongé en un micronutriment donné, une supplémentation adaptée engendre des bénéfices cliniques spectaculaires. Plus récemment, la notion de déficience sub-clinique en micronutriments a été développée, reposant sur des données essentiellement biochimiques d'interprétation discutable. La symptomatologie liée à ce type de déficience est aspécifique et les bénéfices éventuels liés à une supplémentation restent marginaux et, à ce jour, non clairement démontrés. Par contre, plusieurs travaux ont établi qu'une supplémentation excessive en micronutriments pouvait se révéler dangereuse. Dans la population générale, une alimentation équilibrée, contenant suffisamment des fruits et des légumes, permet d'obtenir un apport adéquat en micronutriments. Des recherches complémentaires sont nécessaires afin de préciser les meilleurs marqueurs du statut antioxydant, permettant d'identifier les patients à risque chez lesquels une supplémentation devrait être envisagée. Enfin, des études interventionnelles à large échelle, reposant sur des mesures de bio-marqueurs clairement identifiés, au sein de différents groupes de patients considérés à risque et dans la population générale, sont également indispensables afin d'établir l'intérêt d'une supplémentation en micronutriments.

MOTS-CLÉS : Alimentation - Anti-oxydants - Médecine factuelle - Micronutriments - Nutrition - Prévention - Vitamines

INTRODUCTION

Les micronutriments (vitamines, minéraux, oligo-éléments) occupent une place essentielle dans le métabolisme et les fonctions physiologiques des tissus (1). Le rôle des micronutriments a initialement été mis en évidence dans des états carenciels sévères qui ont pu être traités, dans un premier temps, par des aliments spécifiques contenant la substance déficiente, ensuite, par le composé chimique actif lorsque celui-ci a été identifié et purifié. De nombreux exemples ont été rapportés à ce propos comme, dès le 18^{ème} siècle, l'apport de vitamine C sous forme de citrons pour prévenir la survenue du scorbut chez les marins Britanniques (2). Depuis, les connaissances à propos des micronutriments n'ont cessé de croître et, à présent, les structures chimiques, les fonctions biochimiques ainsi que les sources alimentaires de ces

ROLE OF MICRONUTRIENTS IN MEDICINE

SUMMARY : Adequate micronutrient intake throughout life course is essential for the maintenance of health. Micronutrients are necessary for the maintenance of intermediary metabolism, play a crucial role as co-factors or co-enzymes in the activity of virtually all enzymes, and have important functions to neutralise the deleterious effects of oxidant species. Claims have been made for the benefits of micronutrient supplementation. Clinical benefit of a supplementation is obvious in those individuals who are severely depleted and at risk of complications. More recently, the concept of subclinical deficit has been developed, which essentially relies upon biochemical abnormalities the interpretation of which remains doubtful in most instances. Symptomatology related to such subclinical deficit is non specific and the potential advantages of micronutrient supplements remain marginal and largely not well-established. In contrast, provision of excess supplements to individuals who do not need them may be harmful. In the general population, a well-balanced diet supplies an adequate intake of micronutrient. Further research is needed to identify the best markers of micronutrient and antioxidant status, so that at risk patients can be identified and appropriate supplementation provided accordingly. New large-scale trials of different doses of micronutrients, based on precise outcome markers, are required to optimise intakes in different groups of patients as well as in the general population.

KEYWORDS : Diet - Antioxidants - Evidence-based medicine - Micronutrients - Nutrition - Prevention - Vitamins

composés sont bien établies. Cependant, si un déficit en un micronutriment essentiel donné aboutit à une condition pathologique typique pouvant être traitée efficacement par un apport approprié en la substance manquante, la notion de déficience sub-clinique, très en vogue actuellement, est beaucoup moins évidente à apprécier pour différentes raisons. Tout d'abord, le diagnostic clinique est particulièrement difficile en raison d'une symptomatologie le plus souvent aspécifique. Ensuite, les analyses biologiques demeurent d'interprétation, au mieux imparfaites, notamment dans les situations pathologiques, et au pire fantaisistes, car ne reposant sur quasi aucune donnée fiable. Enfin, l'importante consommation actuelle de micronutriments sous forme de suppléments chimiques est basée sur la croyance que ceux-ci sont forcément favorables ou, tout au moins, sans danger. Ceci n'est toutefois pas nécessairement le cas, ainsi que l'ont démontré plusieurs études prospectives.

L'objet de cette revue est, dès lors, de préciser, à la lumière des connaissances actuelles, la place à accorder aux micronutriments, ainsi qu'aux suppléments, dans l'alimentation chez le sujet

(1) Agrégé, Professeur de Clinique, Chef de Service associé, (2) Professeur ordinaire, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

sain et dans différentes conditions pathologiques.

FONCTIONS BIOCHIMIQUES DES MICRONUTRIMENTS

Les différentes fonctions biochimiques des micronutriments sont assez bien connues dans l'ensemble. Le détail de leur mode d'action dépasse le cadre de cette revue. Les micronutriments occupent une fonction dans l'activité de la plupart des enzymes, les oligo-éléments agissant généralement comme cofacteurs et les vitamines comme coenzymes. Dans différentes circonstances pathologiques caractérisées par un hypermétabolisme (par exemple dans les états infectieux prolongés), un niveau adéquat de micronutriments est indispensable pour faire face aux réponses métaboliques liées à la situation pathologique. Plus récemment, avec la mise en évidence de l'importance du stress oxydant dans de nombreux processus pathologiques, d'autres fonctions ont été démontrées pour les micronutriments. Rappelons qu'un radical libre est une molécule ou un atome avec un ou plusieurs électrons célibataires. Cette molécule est particulièrement réactive et, de ce fait, déclenche une réaction en chaîne. Les réactions d'oxydation génèrent des radicaux libres ou espèces réactives de l'oxygène (ERO ou ROS pour les auteurs anglo-saxons) dont la production est cependant faible en situation normale. Ils jouent alors un rôle de messagers secondaires importants au niveau de la physiologie cellulaire. Formés en trop grande quantité, les ROS deviennent toxiques en stimulant l'expression de produits de l'inflammation, en occasionnant des lésions cellulaires importantes (cassures et mutations de l'ADN) ou encore en induisant des phénomènes de peroxydation lipidique (3). Afin de limiter ces effets délétères, l'organisme possède un système antioxydant au sein duquel les micronutriments jouent un rôle capital. Il peut s'agir soit d'un mode d'action directe par neutralisation des radicaux libres (vitamine C, E, caroténoïdes), soit d'une action plus indirecte comme le font le sélénium, le cuivre et le zinc qui représentent des cofacteurs importants pour l'activité de certaines enzymes antioxydantes telles que la glutathion peroxydase.

CONSÉQUENCES D'UN APPORT INADÉQUAT EN MICRONUTRIMENTS

Le cheminement par étapes qui conduit d'une situation normale à un déficit avéré en un micronutriment est assez caractéristique, bien que les délais pour passer d'une étape à l'autre puissent

varier en fonction des situations et selon les micronutriments (1). Si l'apport est adéquat chez un individu en bonne santé, le niveau tissulaire est alors optimal. A l'autre extrémité, un déficit chronique et prolongé engendre un état de déficience clinique, de plus en plus grave (état carenciel), qui aboutit finalement au décès. Entre ces deux situations extrêmes, on observe différentes étapes intermédiaires où interviennent divers processus adaptatifs. Par exemple, pour compenser un apport insuffisant pour un micronutriment donné, il existe des mécanismes d'adaptations physiologiques tels qu'une augmentation de la résorption intestinale ou encore une diminution de l'excrétion urinaire du micronutriment (4). Cependant, si le déficit d'apport persiste, plusieurs fonctions s'en trouvent affectées et conduisent à un état de déficience subclinique, puis clinique. Au niveau biochimique, il existe de nombreuses illustrations des perturbations engendrées par ces déficits : zinc et synthèse protéique, chrome et tolérance au glucose, folate et métabolisme de l'homocystéine (1, 5, 6). D'un point de vue médical, il est cependant beaucoup plus difficile de prouver l'effet favorable d'une supplémentation en cas de simple déficit sub-clinique. Une des raisons pourrait tenir au fait que, par définition, les manifestations cliniques liées à des déficits sub-cliniques sont peu nombreuses, disparates et assez subtiles; par ailleurs, au sein des populations hétérogènes étudiées, d'autres facteurs peuvent jouer un rôle plus important et exercer un effet confondant tel qu'il devient malaisé, voire impossible, de mettre clairement en évidence l'effet spécifique de la supplémentation. De plus, des études cliniques, menées selon des protocoles similaires, mais dans des groupes de sujets différents, ont parfois abouti à des résultats contradictoires. C'est, par exemple, le cas de la supplémentation en folate dans le cadre de la prévention de la resténose après angioplastie coronarienne. Pour certains auteurs, elle diminue, de façon significative, le risque de revascularisation (7) tandis que pour d'autres, au contraire, elle augmente ce risque (8). Cette problématique propre au métabolisme de l'homocystéine sera discutée, de façon un peu plus approfondie, ci-dessous dans le chapitre «micronutriments et maladies cardio-vasculaires».

SUPPLÉMENTATION EN MICRONUTRIMENTS

En dépit des réserves émises ci-dessus, la liste des effets potentiellement bénéfiques liés à une supplémentation en micronutriments ne fait que s'allonger : amélioration du bien-être, de la

santé mentale, des performances physiques, des fonctions immunitaires, de la résistance aux infections ainsi que diminution de l'incidence des maladies cardio-vasculaires et de certains cancers. Tout ceci a conduit à répandre largement au sein de la population l'idée que des suppléments en micronutriments pourraient avoir finalement des propriétés presque magiques pour la santé et le bien-être. Ceci explique le formidable marché créé autour de ces produits, marché encore renforcé par certains praticiens qui en ont fait une pseudo-spécialité («médecine de la micronutrition») dans un but parfois bien éloigné de ce que doit être une pratique médicale scientifique et éthique.

Il n'est pas possible de rapporter ici l'ensemble des travaux consacrés à la supplémentation en micronutriments. Toutefois, nous essaierons d'apporter une synthèse de ces travaux dans les différentes conditions pathologiques les plus souvent envisagées dans ce type de supplémentation.

MICRONUTRIMENTS ET MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

La place des antioxydants dans la réduction du risque cardio-vasculaire, en général, et coronarien, en particulier, a été bien étudiée au cours des dernières années. De nombreuses enquêtes épidémiologiques ont montré une relation inverse entre, d'une part, la consommation d'antioxydants dans l'alimentation ou les concentrations plasmatiques de diverses vitamines anti-oxydantes (A, E et C) et, d'autre part, l'incidence des maladies cardio-vasculaires dans différentes populations (9). Hélas, les plus grandes études prospectives d'intervention testant la capacité de prévention des maladies cardio-vasculaires par un apport complémentaire de vitamines anti-oxydantes se sont toutes avérées négatives (10). Même s'il existe un fondement biochimique (diminution de l'oxydation des LDL) et si de rares études ont suggéré un effet favorable à hautes doses (9-10), l'apport d'antioxydants dans la prévention de la coronaropathie n'a pas reçu de confirmations dans les études les plus récentes (11-14). Par exemple, l'étude française SUVIMAX, dont les principales caractéristiques sont décrites ci-dessous dans le chapitre «micronutriments et cancer», n'a pas montré de résultats positifs d'une supplémentation par un cocktail de substances antioxydantes en ce qui concerne la protection contre les accidents cardio-vasculaires (14). Enfin, une méta-analyse, publiée en 2005, a

même démontré qu'un apport élevé en vitamine E augmentait plutôt le risque de mortalité (15).

Un autre exemple édifiant vient d'être apporté par les résultats négatifs de trois études de prévention des accidents cardio-vasculaires par des suppléments de vitamine B12, de vitamine B6 et d'acide folique visant à réduire les concentrations plasmatiques d'homocystéine (16). Pourtant, de nombreuses études épidémiologiques avaient révélé qu'un taux accru d'homocystéine est associé à une augmentation des complications cardio-vasculaires et divers essais avaient également montré qu'une supplémentation en vitamines B6 et B12 et en acide folique est capable de diminuer l'hyperhomocystéinémie. Ces observations ont amené de nombreux médecins à s'intéresser à l'homocystéine et même à proposer assez largement des traitements préventifs à base de ces vitamines (17). Les deux grandes études prospectives publiées en mars 2006, NORVIT après un infarctus du myocarde et HOPE-2 chez des sujets avec une maladie vasculaire ou un diabète, ont confirmé les résultats négatifs de l'étude VISP concernant les accidents vasculaires cérébraux, avec une absence de protection vis-à-vis des accidents coronariens et même plutôt une tendance à un pronostic moins favorable dans le groupe actif que dans le groupe placebo (16, 17). Les mécanismes cellulaires susceptibles d'expliquer l'absence d'effets positifs, voire la présence d'effets négatifs, paraissent particulièrement complexes ainsi que discutés dans un éditorial récent (16).

Enfin, la supplémentation en acides gras de la lignée omega-3, également très populaire au vu de diverses observations épidémiologiques et expérimentales, n'a apporté la preuve de son efficacité que dans l'étude GISSI, une étude d'intervention en post-infarctus du myocarde (12). Par contre, une telle supplémentation n'a pas démontré son intérêt dans la population coronarienne tout venant, ni encore moins dans la population générale comme démontré dans une revue systématique récente analysant les résultats de 48 essais randomisés et de 41 études de cohortes (18). La supplémentation en acides gras omega-3 ne modifiait pas non plus, de façon significative, la mortalité totale ni le risque de cancer, ni le risque de saignement.

Les résultats de ces différentes études indiquent clairement qu'une supplémentation de micronutriments n'apporte pas nécessairement les résultats escomptés, même lorsque la prescription semble se fonder sur des arguments épidémiologiques et expérimentaux relativement solides. De plus, ils montrent qu'une supplémentation, en apparence anodine, pourrait

même exercer, dans certains cas, des effets néfastes, et ce d'autant plus que la dose administrée est excessive. Si un effet bénéfique peut théoriquement être escompté par la correction d'un déficit sub-clinique, sa démonstration en pratique clinique est difficile à établir et, de toute façon, la quantité de suppléments à apporter est mal connue et doit être adaptée avec prudence.

MICRONUTRIMENTS ET CANCER

Des bases épidémiologiques et biochimiques existent en faveur d'un effet favorable des antioxydants dans la réduction du risque de certains types de cancer. Citons, par exemple, la relation qui lie un faible apport en bêta-carotène et l'incidence accrue de cancer du poumon. A nouveau, les différentes études de supplémentation en antioxydants n'ont malheureusement pas permis de confirmer l'intérêt de celle-ci dans la prévention, plusieurs montrant, au contraire, une augmentation de l'incidence de certains cancers (19-21). Par contre, lorsqu'on évalue l'apport en antioxydants fourni par l'alimentation, il apparaît qu'un apport élevé en antioxydants est associé à une plus faible incidence de cancers du poumon (22). Ceci pourrait indiquer que le mode d'apport des antioxydants est important, à savoir qu'un apport via l'alimentation peut se révéler bénéfique tandis que des suppléments purifiés administrés à doses élevées pourraient se révéler dangereux.

L'objectif principal de l'étude SUVIMAX était d'établir la nature causale du lien entre un apport bas (c'est-à-dire à doses nutritionnelles) d'un cocktail de nutriments antioxydants (120 mg de vitamine C, 30 mg de vitamine E, 6 mg de bêta-carotène, 100 µg de sélénium, 20 mg de zinc) et le risque de cancer ou de cardiopathie ischémique et la mortalité consécutive (15). La cohorte de 13.000 adultes, âgés de 35 à 60 ans, a été suivie pendant une durée moyenne de 7,5 ans. Cette étude a démontré qu'un apport de vitamines et de minéraux antioxydants réduit, chez l'homme, l'incidence des cancers ainsi que la mortalité. Chez les femmes, dont le statut initial en antioxydants est meilleur que celui des hommes, l'impact de l'intervention ne se traduit pas par un effet cliniquement décelable. Ces résultats supportent les recommandations pour la consommation à tous les âges de la vie, par les hommes comme par les femmes, d'une alimentation saine et surtout riche en fruits et légumes, sources alimentaires majeures de vitamines et minéraux antioxydants. Ils n'apportent pas, à notre avis, d'arguments suffisamment solides

pour proposer une supplémentation artificielle en micronutriments dans la population générale, d'autant plus que certaines données paraissent d'interprétation difficile. Ainsi, une sous-analyse de cette étude SUVIMAX indique que les hommes qui présentaient une incidence réduite de cancer de la prostate suite à la supplémentation avaient un taux initial de PSA normal, alors que l'incidence du cancer prostatique était, au contraire, accrue chez ceux dont le taux de PSA basal était accru (23). En résumé, le rôle des suppléments en antioxydants dans la prévention du cancer reste peu clair. S'il est, en effet, probable qu'une alimentation riche en antioxydants réduit le risque d'apparition de certains types de cancer, le fait de savoir si une supplémentation pourrait se révéler bénéfique (et surtout sans danger) reste à démontrer en fonction des populations et du type de micronutriments.

MICRONUTRIMENTS CHEZ LE SUJET EN ÉTAT CRITIQUE

Plusieurs travaux ont été consacrés à la supplémentation en micronutriments chez les sujets en état critique, en particulier chez les patients grands brûlés ou hospitalisés aux soins intensifs dont les besoins en micronutriments sont accrus en raison de l'hypermétabolisme. La plupart des études publiées montrent des résultats plutôt favorables, tant sur la mortalité que sur la morbidité (1). Une étude récente a démontré une réduction spectaculaire de l'incidence des pneumonies nosocomiales chez des sujets gravement brûlés recevant des suppléments élevés en sélénium (24). A nouveau, ces résultats prometteurs demandent à être confirmés dans des cohortes plus importantes et multicentriques.

MICRONUTRIMENTS ET FONCTION COGNITIVE

Il existe un grand engouement concernant les effets soi-disant favorables d'une supplémentation en micronutriments dans le maintien, voire l'amélioration, des fonctions cognitives, en particulier chez le sujet âgé, à tel point que cette pratique est aujourd'hui largement répandue. Cette croyance a été renforcée par un travail publié en 2001 (25) dont les résultats, aussi spectaculaires que frauduleux, ont depuis été invalidés (26-28). Les données actuelles indiquent en fait que l'enthousiasme considérable qui conduit à proposer l'utilisation de suppléments en micronutriments, en particulier les antioxydants, comme traitement contre le vieillissement ou contre différentes affections spécifiques du sujet âgé ne repose sur aucun élé-

ment démontré dans la littérature scientifique (29).

MICRONUTRIMENTS ET SYSTÈME IMMUNITAIRE

Plusieurs travaux ont montré *in vitro* le rôle des micronutriments dans la fonction des cellules du système immunitaire et ont conduit à postuler que des suppléments pourraient améliorer celle-ci et réduire ainsi l'incidence des infections (30). Ceci peut effectivement être observé dans certaines populations à risque, comme chez les patients hospitalisés aux soins intensifs (31, 32). Par contre, plusieurs rapports et méta-analyses n'ont pas permis de démontrer un effet immunologique favorable lors d'une supplémentation en micronutriments (33, 34), certains travaux démontrant au contraire une augmentation du risque d'infection (35, 36). De même, une revue récente ne démontre aucun effet favorable d'une supplémentation en micronutriments sur la réduction de la morbidité et de la mortalité chez des sujets infectés par le virus VIH (37).

En conclusion, en cas de déficience sévère en micronutriments ayant abouti à une situation pathologique bien définie (citons l'exemple historique de la vitamine C et du scorbut), la correction de cette déficience s'accompagne d'une amélioration clinique spectaculaire. En revanche, de tels résultats sont peu probables en cas de déficience modérée, les bénéfices cliniques potentiels apparaissant alors marginaux et restant à démontrer. Par exemple, une étude récente vient de montrer qu'une supplémentation en vitamines C et E durant la grossesse ne réduit pas le risque de prééclampsie chez les femmes nullipares, ni le risque de retard de

croissance intra-utérin, ni celui de décès ou de complications graves chez les enfants (38).

APPORT OPTIMAL EN MICRONUTRIMENTS : QUE PROPOSER ?

Ainsi que nous l'avons déjà souligné, l'apport optimal en micronutriments n'est pas facile à établir et, dès lors, il n'est guère aisé de décider l'indication d'un éventuel apport complémentaire. Les études de supplémentation montrent, en effet, des résultats disparates, parfois même contradictoires, reflétant probablement le caractère hétérogène des populations étudiées. De plus, des supplémentations inadaptées, en particulier en terme de dosage excessif, peuvent même se révéler néfastes. A l'évidence, des études additionnelles sont indispensables. L'apport de la biologie clinique est, à ce jour, limité, car les concentrations plasmatiques peuvent varier rapidement, notamment en situations pathologiques. Une évaluation de statut antioxydant pourrait se révéler utile et, en cas de déficit avéré, justifier des apports complémentaires (39). Cependant, le statut antioxydant devrait d'abord être déterminé, de façon précise, dans différentes conditions pathologiques, ce qui n'est pas ou guère le cas actuellement. Une autre approche consisterait en une mesure du stress oxydant, mais, ici aussi, les données actuelles demeurent insuffisantes pour permettre une interprétation correcte pouvant déboucher sur une prescription raisonnée de suppléments en micronutriments, en dehors de situations caricaturales relativement exceptionnelles.

Comme le propose Shenkin dans une revue récente (1), l'attitude suivante peut être proposée de façon schématique face à différentes situations cliniques (Fig. 1). Pour les patients devant bénéficier d'un support nutritionnel, les besoins de base en micronutriments doivent être rencontrés, afin d'éviter la survenue de carences conduisant à des complications métaboliques, nutritionnelles et cliniques. La prescription chez ces patients de suppléments au-delà des recommandations de base ne doit cependant se faire que suite à une analyse de la situation, au cas par cas, qui amènerait à considérer que l'apport en micronutriments doit effectivement être majoré par rapport aux besoins de base. C'est, par exemple, le cas chez les sujets chroniquement dénutris qui bénéficient d'une renutrition et qui doivent faire face une synthèse tissulaire importante, ainsi que chez les sujets gravement malades (par exemple, ceux hospitalisés aux soins intensifs) dont les besoins sont accrus suite

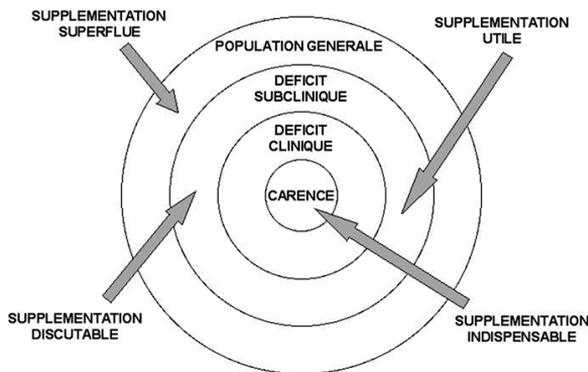


Fig. 1. Indications potentielles d'une supplémentation en micronutriments en fonction des caractéristiques de la population considérée. Notons qu'il est estimé que, dans tous les cas de figure, les apports de base doivent être couverts d'abord par une alimentation naturelle équilibrée.

à l'hypermétabolisme et/ou l'augmentation des pertes.

Concernant les directives à adresser à la population générale, les connaissances actuelles permettent simplement d'affirmer qu'il est important, pour préserver les fonctions physiologiques, de couvrir chaque jour les besoins en micronutriments. Une alimentation équilibrée, contenant notamment des fruits et des légumes (5 portions par jour), est suffisante pour fournir des apports équilibrés en micronutriments (40, 41). Avant de préconiser la supplémentation comme directive générale, étape que certains ont déjà franchie en dépit du manque de connaissances actuelles et du danger potentiel, différentes études sont indispensables pour préciser l'utilité et l'innocuité de hautes doses de micronutriments, par exemple des antioxydants. A nouveau, une alimentation variée et équilibrée, riche en fruits et légumes, est irremplaçable car elle apporte tous les antioxydants et oligo-éléments nécessaires (42).

CONCLUSION

Les micronutriments jouent un rôle essentiel au niveau métabolique et dans le fonctionnement des différents tissus. Une déficience importante et prolongée peut aboutir à une situation pathologique sévère nécessitant une supplémentation adaptée. En revanche, on ne peut espérer obtenir un effet préventif ou curatif d'une pathologie si celle-ci n'est pas en relation directe avec une déficience en micronutriments. Un apport adéquat en micronutriments peut être assuré par une alimentation équilibrée, en particulier au travers d'un apport suffisant en fruits et en légumes. Les résultats de travaux récents démontrent, par contre, qu'un apport excessif en micronutriments, par le biais d'une supplémentation artificielle, peut se révéler dangereux, allant jusqu'à accroître le risque de développer certains types de cancer. Il n'y a donc, à l'heure actuelle, aucun argument justifiant une prescription préventive de micronutriments dans la population générale et la médecine basée sur la prescription systématique (ou, à tout le moins, très large) de micronutriments reste, à ce jour, un leurre, voire une escroquerie. Des recherches complémentaires sont nécessaires afin de préciser, en s'appuyant sur des bases scientifiques solides, les bio-marqueurs adéquats du statut en micronutriments en termes d'effets métaboliques et antioxydants. Ceci permettrait d'identifier les sujets à risque chez lesquels une supplémentation adaptée pourrait être proposée. Enfin, au vu des résultats négatifs de la plupart

des études disponibles actuellement, de nouveaux essais d'intervention à large échelle doivent être planifiés. Ils devraient s'appuyer sur des mesures de bio-marqueurs clairement identifiés, au sein de différents groupes de patients spécifiques et dans la population générale. L'attente des résultats de ces nouveaux essais nous paraît indispensable afin d'établir l'intérêt d'une supplémentation en micronutriments, seule condition pouvant justifier une large utilisation en pratique médicale (42).

BIBLIOGRAPHIE

1. Shenkin A.— The key role of micronutrients. *Clin Nutr*, 2006, **25**, 1-13.
2. Lind J.— A treatise on the scurvy, 1st ed. 1753. Edinburgh University Press, 1952.
3. Evans P, Halliwell B.— Micronutrients : oxidant/antioxidant status. *Br J Nutr*, 2001, **85**, S67-74.
4. Liuzzi JP, Bobo JA, Lichten LA, et al.— Responsive transporter genes within the murine intestinal-pancreatic axis form a basis of zinc homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**, 14355-14360.
5. Golden BE, Golden MH.— Effect of zinc on lean tissues synthesis during recovery of malnutrition. *Eur J Clin Nutr*, 1992, **46**, 697-706.
6. Althuis MD, Jordan NE, Ludington EA, Wittes JT.— Glucose tolerance and insulin responses to dietary chromium supplements : a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 2002, **76**, 148-155.
7. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, et al.— Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, **288**, 973-979.
8. Lange H, Suryapranata H, De Luca G, et al.— Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 2673-2681.
9. Scheen AJ.— Vitamines antioxydantes dans la prévention des maladies cardio-vasculaires. 1ère partie : le point sur les études épidémiologiques. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 11-18.
10. Scheen AJ.— Vitamines antioxydantes dans la prévention des maladies cardio-vasculaires. 2ème partie : le point sur les essais cliniques. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 105-109.
11. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.— Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, 2000, **355**, 253-259.
12. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico.— Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*, 1999, **354**, 447-455.
13. Heart Protection Study Collaborative Group.— MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, **360**, 23-33.

14. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, et al.— The SU.VI.MAX study : a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med*, 2004, **164**, 2335-2342.
15. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al.— Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*, 2005, **142**, 37-46.
16. Loscalzo J.— Homocysteine trials : Clear outcomes for complex reasons. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1629-1632.
17. Girs N, Giet D.— Le dosage de l'homocystéine intéresse-t-il le médecin généraliste ? *Rev Med Liège*, 2006, **61**, sous presse (**PAGES N° spécial !!**).
18. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al.— Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer : systematic review. *BMJ*, 2006, **332**, 752-760.
19. The Alpha-tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study group. - The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancers in male smokers. *N Engl J Med*, 1994, **330**, 1029-1035.
20. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al.— Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 1996, **334**, 1150-1155.
21. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C.— Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2004, **364**, 1219-1228.
22. Wright ME, Mayne ST, Stolzenberg-Solomon RZ, et al.— Development of a comprehensive dietary antioxidant index and application to lung cancer risk in a cohort of male smokers. *Am J Epidemiol*, 2004, **160**, 68-76.
23. Meyer F, Galan P, Douville P, et al.— Antioxydant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SUVIMAX trial. *Int J Cancer*, 2005, **116**, 182-186.
24. Berger MM, Eggiman P, Revelli JP, et al.— Selenium supplements reduce the incidence of nosocomial pneumonia after major burns. *Clin Nutr*, 2005, **24**, 614.
25. Chandra RK.— Effect of vitamin and trace-element supplementation on cognitive function in elderly subjects. *Nutrition*, 2001, **17**, 709-712.
26. Shenkin SD, Whiteman MC, Pattie A, Deary IJ.— Supplementation and the elderly: dramatic results ? *Nutrition*, 2002, **18**, 364-365.
27. Roberts S, Sternberg S.— Do nutritional supplements improve cognitive functions in the elderly ? *Nutrition*, 2003, **19**, 976-978.
28. Meguid MM.— Retraction. *Nutrition*, 2005, **21**, 286.
29. Dangour AD, Sibson VL, Fletcher AE.— Micronutrient supplementation in later life: limited evidence for benefit. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, **59**, 659-673.
30. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A.— Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, **115**, 1119-1128.
31. Berger MM, Spertini F, Shenkin A, et al.— Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns : a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 1998, **68**, 365-371.
32. Black RE.— Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world. *J Nutr*, 2003, **133**, 1485S-1489S.
33. Carpenter KJ, Roberts S, Stenberg S.— Nutrition and immune function : a 1992 report. *Lancet*, 2003, **361**, 1124-1127.
34. Allsup SJ, Shenkin A, Gosney MA, et al.— Can a short period of micronutrient supplementation in older institutionalized people improve response to influenza vaccine ? A randomised, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*, 2004, **52**, 20-24.
35. El Kadiki A, Sutton AJ.— Role of multivitamins and multimineral supplements on morbidity in preventing infections in elderly people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2005, **330**, 871-874 [corrected in *BMJ*, 2005, **331**, 142].
36. Avenell A, Campbell MK, Cook JA, et al.— Effect of multivitamin and multimineral supplements on morbidity from infections in older people (MAVIS trial): pragmatic, randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ*, 2005, **331**, 324-329.
37. Micronutrient supplementation in children and adults with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, **4**, CD003650.
38. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, et al.— Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *New Engl J Med*, 2006, **354**, 1796-1806
39. Pincemail J, Siquet J, Chapelle JP, et al.— Determination of plasma concentrations of antioxidants, antibodies against oxidized LDL, and homocysteine in a population sample from Liège. *Ann Biol Clin*, 2000, **58**, 177-185.
40. Barr SI. Introduction to dietary reference intakes.— *Appl Physiol Nutr Metab*, 2006, **31**, 61-65
41. Zello GA.— Dietary Reference Intakes for the macronutrients and energy: considerations for physical activity. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2006, **31**, 74-79.
42. Lichtenstein AH, Russell RM.— Essential nutrients : food or supplements ? Where should the emphasis be ? *JAMA*, 2005, **294**, 351-358.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr N. Paquot, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
email : nicolas.paquot@chu.ulg.ac.be