

Université de Montréal

**Évaluation du statut nutritionnel en zinc des enfants
poursuivant un protocole de greffe de cellules souches
hématopoïétiques**

Par Véronique Bélanger

Département de Nutrition
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en nutrition
option recherche

Septembre 2016

© Véronique Bélanger, 2016

Résumé

Il est documenté que les enfants poursuivant une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent une altération du zinc plasmatique potentiellement défavorable à leur état clinique puisque ce minéral est impliqué dans l'hématopoïèse, la défense immunitaire, l'intégrité de la muqueuse digestive et la croissance. Ainsi, une carence en zinc pourrait affecter la reprise de l'hématopoïèse, la vulnérabilité aux infections, les diarrhées, les complications inflammatoires et la croissance de ces enfants. Actuellement, le zinc n'est pratiquement jamais dosé chez la clientèle pédiatrique du CHU Ste-Justine. Cette étude a documenté prospectivement le statut nutritionnel en zinc chez 21 sujets admis pour une GCSH dans ce centre. Sept différents moments ont été déterminés afin de suivre la tendance évolutive des taux plasmatiques de zinc et des paramètres d'intérêt (anthropométrie, biochimie et complications de la greffe) en fonction de la récupération fonctionnelle de la moelle osseuse. Au total, 43% des enfants ont présenté des taux de zinc plasmatique cliniquement associés à une carence ($<9,9 \mu\text{mol/L}$) à un moment ou l'autre de la période d'observation. Cependant, aucun moment n'a été identifié comme plus propice à cet avènement. L'altération du taux de zinc survient peu importe l'âge, le sexe, le type de greffe, le diagnostic ou la présence d'un soutien nutritionnel. Les apports habituels en zinc n'expliquent pas le statut déficient observé et l'usage d'une alimentation parentérale ne prévient pas l'occurrence de ce problème. Le statut nutritionnel précaire à l'admission pourrait servir à identifier les patients à risque d'une altération du statut en zinc car ceux-ci ont montré un plus faible poids pour l'âge ($<25^{\text{e}}$ percentile). De plus, des corrélations positives entre la préalbumine et les taux plasmatiques de zinc ont été identifiées. Cliniquement, un statut altéré en ce minéral a occasionné de plus longs et importants épisodes de diarrhées, une mucosite et une neutropénie prolongée, mais ces données ne diffèrent pas significativement de celles recueillies auprès de patients ayant présenté un statut normal en zinc. Cette étude permettra d'accorder une importance particulière à la surveillance du statut en zinc lors de la GCSH étant donné l'altération transitoire observée chez plusieurs individus et l'apparente augmentation des complications post-greffe associées à un tel état. Puisque l'influence des apports habituels en zinc ne suffit pas pour expliquer ce phénomène, davantage d'études sont nécessaires.

Mots-clés : Zinc, greffe de cellules souches hématopoïétiques, pédiatrie, altération nutritionnelle

Abstract

It has been previously documented that plasma zinc levels are lower in children who underwent a hematopoietic stem cell transplant (HSCT). Given the role of zinc in hematopoiesis, immune defense, intestinal integrity and growth, it is likely that zinc deficiency may negatively affect patient outcomes by influencing hematopoiesis recovery, vulnerability to infections, occurrence of diarrhea, inflammatory complications and growth. To date, monitoring of this trace element is not routinely done in children undergoing HSCT at Ste-Justine Hospital. In this prospective study, we assessed plasma zinc levels and zinc intakes in 21 children at seven different time points before and after HSCT. In addition, anthropometric and biochemistry parameters as well as complications were collected at the same time points. Our results showed a prevalence of zinc deficiency ($<9.9 \mu\text{mol/L}$) of 43%, however no specific time was associated with the occurrence of this deficiency. Gender, age, graft type, primary diagnosis and the use of a nutritional support did not significantly affect the prevalence of this deficiency state. Usual zinc intakes could not explain this impairment while the use of parenteral nutrition did not prevent its occurrence. A poor nutritional status at admission, defined by a low weight-for-age ($<25^{\text{th}}$ percentile), could help identifying high-risk patients. This association is strengthened by the positive correlation found between prealbumin and plasma zinc levels. Although an altered zinc status resulted in a longer duration of diarrhea and more stools per day as well as an extended period of mucositis and neutropenia, no significant difference was seen between patients with a normal and an impaired zinc status with regard to these outcomes. This study suggests the relevance of monitoring zinc nutritional status during HCST given the significant proportion of patients with impaired zinc status and the apparent increase in post-HCST complications seen in those patients. Since usual zinc intakes do not explain the alteration of zinc status of our study population, further studies are needed.

Keywords: Zinc, hematopoietic stem cell transplant, pediatric, nutritional impairment

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des figures	x
Liste des sigles	xi
Liste des abréviations.....	xiv
Remerciements.....	xvi
Recension des écrits	1
1. Le zinc.....	1
1.1 Généralités	1
1.2 Le zinc chez l’homme.....	2
1.2.1 Distribution corporelle.....	2
1.2.2 Rôles et fonctions.....	2
1.2.3 Homéostasie.....	3
1.3 Le zinc et l’alimentation	6
2. La greffe de cellules souches hématopoïétiques.....	11
2.1 Généralités	11
2.1.1 Indications.....	12
2.1.2 Description du traitement.....	13
2.1.3 Effets secondaires généraux.....	14
2.1.4 Complications associées à la GCSH.....	17
2.2 La nutrition durant la GCSH pédiatrique.....	20
2.2.1 La nutrition en pédiatrie.....	20
2.2.2 Les enjeux nutritionnels spécifiques à la GCSH.....	21
3. Le zinc et la greffe de cellules souches hématopoïétiques	24
3.1 Zinc et fonction hématopoïétique	24
3.1.1 Description et rôles du zinc.....	24

3.1.2	Conséquences d'un manque de zinc durant la GCSH	25
3.2	Zinc et fonction immunitaire	27
3.2.1	Description générale	27
3.2.2	Rôles du zinc.....	27
3.2.3	Conséquences d'un manque de zinc durant la GCSH	29
3.2.3.1	Complications immunitaires de la GCSH.....	29
3.3	Zinc et système digestif	31
3.3.1	Description générale	31
3.3.2	Conséquences d'un manque de zinc durant la GCSH	32
3.3.2.1	Complications générales lors de la GCSH.....	32
3.4	Zinc et croissance.....	34
3.4.1	Description générale	34
3.4.2	Conséquences d'un manque de zinc lors de la GCSH.....	35
3.5	Zinc et santé osseuse.....	37
3.5.1	Description générale	37
3.5.2	Conséquences d'un manque de zinc durant la GCSH	38
3.6	Taux plasmatique en zinc et GCSH.....	40
3.6.1	Description générale du contexte.....	40
3.6.2	Prévalence de carence et évolution plasmatique du zinc.....	40
3.6.3	Facteurs caractéristiques de l'altération du statut en zinc.....	41
3.6.4	Valeurs biochimiques en lien avec le statut en zinc	42
3.6.5	Impact du soutien nutritionnel sur le statut en zinc	42
3.7	Synthèse des écrits sur le statut nutritionnel en zinc dans un contexte de GCSH	43
3.7.1	Description des populations étudiées.....	43
3.7.2	Concentration de zinc plasmatique	44
3.7.3	Prévalence de carence	44
3.7.4	Facteurs de risques.....	44
3.7.5	Indicateurs du statut.....	45
3.7.6	Apports et besoins en zinc en GCSH.....	46
	Problématique	48

4.1 Hypothèses	49
4.2 Objectifs	49
4.3 Questions de recherche	49
4.4 Pertinence de l'étude	50
Méthodologie	51
5.1 Protocole de l'étude	51
5.2 Population étudiée et recrutement	51
5.2.1 Critères d'inclusion	51
5.2.2 Critères d'exclusion	52
5.2.3 Taille de l'échantillon	52
5.3 Collecte de données	54
5.3.1 Caractéristiques des patients	54
5.3.2 Zinc plasmatique	54
5.3.3 Apports en zinc	57
5.3.4 Données anthropométriques	58
5.3.5 Données biochimiques	60
5.3.6 Complications cliniques	60
5.4 Analyses statistiques	61
5.5 Budget	62
5.6 Considérations éthiques	63
Résultats	64
6.1 Documentation du zinc plasmatique	64
6.1.1 Description de la population	64
6.1.2 Description des taux plasmatiques de zinc	64
6.1.3 Évolution de la moyenne de zinc plasmatique	65
6.1.4 Documentation de l'état d'altération	69
7. Évaluation des apports en zinc	71
7.1 Analyse quantitative des apports	71
7.2 Analyse qualitative des apports	74
7.3 Considération de la voie d'administration des apports	78

8. Conséquences cliniques	81
8.1 Mesures anthropométriques	81
8.2 Caractéristiques biochimiques	84
8.3 Manifestations cliniques	86
Discussion.....	88
9.1 Population à l'étude	88
9.2 Évolution du taux plasmatique.....	89
9.2.1 Altération des taux et du statut en zinc	89
9.2.2 Effets des caractéristiques de la population à l'étude sur l'évolution plasmatique du zinc.....	90
9.4 Apports en zinc	94
9.4.1 Méthodes d'évaluation.....	95
9.4.2 Correspondance avec le taux plasmatique ou le statut en zinc	95
9.4.3 Impact du soutien nutritionnel	98
9.5 Observations cliniques	100
9.5.1 Associations avec les paramètres anthropométriques et biochimiques	100
9.5.2 Impact de la perte de masse maigre	102
9.5.3 Corrélations avec les paramètres biochimiques.....	104
9.5.4 Complications cliniques.....	106
9.6 Impacts cliniques de l'étude.....	108
9.7 Forces et faiblesses de l'étude.....	110
9.8 Perspectives de recherche	111
Conclusion	113
Bibliographie.....	i
Annexe i : Lettre d'approbation du CER	i
Annexe ii : Bilan de soins de 24h (a).....	ii
Annexe ii : Bilan de soins de 24h (b).....	iii
Annexe ii : Bilan de soins de 24h (c).....	iv
Annexe ii : Bilan de soins de 24h (d).....	v

Annexe iii: Journal alimentaire..... vi

Liste des tableaux

Tableau I.	Distribution corporelle du zinc chez un homme adulte de poids moyen (70kg)	2
Tableau II.	Apports nutritionnels de référence.....	7
Tableau III.	Biodisponibilité du zinc de certains aliments	7
Tableau IV.	Maladies ou conditions pédiatriques pouvant nécessiter une GCSH.....	12
Tableau V.	Liste non exhaustive de certains médicaments utilisés lors de protocole de GCSH et leurs principaux effets secondaires	16
Tableau VI.	Scores utilisés pour classer les percentiles de paramètres anthropométriques .	59
Tableau VII.	Description de la population étudiée (n = 21).....	64
Tableau VIII.	Taux plasmatique de zinc en fonction du jour de prélèvement	65
Tableau IX.	Taux plasmatiques de zinc selon le type de diagnostic : neuroblastome et leucémie pour chaque jour de prélèvement	68
Tableau X.	Taux plasmatiques de zinc selon le type de greffe pour chaque jour de prélèvement	69
Tableau XI.	Description de l'état d'altération de notre population à l'étude	70
Tableau XII.	Prévalence de l'altération du statut en zinc selon les caractéristiques des sujets à l'étude	71
Tableau XIII.	Corrélations entre les apports selon la méthode d'évaluation (24h vs moyenne des 3 jours vs moyenne des 6 jours) et le jour de prélèvement.....	72
Tableau XIV.	Corrélation entre les apports en zinc et le taux plasmatique en zinc selon le jour de prélèvement et la méthode d'évaluation des apports.....	72
Tableau XV.	Apports en zinc selon les jours de prélèvement, la méthode d'évaluation et le statut en zinc	73
Tableau XVI.	Concentration plasmatique de zinc en fonction de la qualification des apports en zinc selon les jours de prélèvement et les méthodes d'évaluation des apports.....	77
Tableau XVII.	Prévalence de l'état de déficience en zinc selon la voie d'administration des apports en ce minéral	79
Tableau XVIII.	Coefficients de corrélation de Spearman entre les taux plasmatiques en zinc et les apports en zinc selon le type de soutien nutritionnel (entéral ou parentéral)	81

Tableau XIX. Corrélations entre les mesures anthropométriques et les taux plasmatiques moyens de zinc (μmol) selon le jour de prélèvement	82
Tableau XX. Comparaisons des scores des paramètres anthropométriques selon le statut nutritionnel en zinc (adéquat vs déficient) en fonction des jours de prélèvement.....	83
Tableau XXI. Corrélations entre les paramètres biochimiques et le taux de zinc plasmatique pour chaque jour de prélèvement.....	84
Tableau XXII. Évolution des paramètres biochimiques selon le statut nutritionnel en zinc des patients à chacun des jours de prélèvement	85
Tableau XXIII. Comparaison des conséquences cliniques de la GCSH selon le statut nutritionnel en zinc des patients.....	86

Liste des figures

Figure 1. Facteurs influençant l'homéostasie du zinc	6
Figure 2. Facteurs à considérer lors du processus décisionnel pour déterminer le traitement de greffe de cellules souches hématopoïétiques	13
Figure 3. Recrutement de patients et collecte de données.....	53
Figure 4. Évolution des taux de zinc plasmatique selon le jour de prélèvement autour de la GCSH. 66	
Figure 5. Évolution dans le temps de la concentration plasmatique moyenne de zinc selon différentes caractéristiques de la population à l'étude.....	67
Figure 6. Évolution des apports moyens en zinc selon le statut nutritionnel en zinc durant l'étude (altéré ou adéquat) et la méthode d'évaluation (24h, 3 et 6 jours).	74
Figure 7. Proportions de sujets ayant des apports satisfaisants en zinc selon le jour de prélèvement et la méthode d'évaluation des apports (n=18).....	75
Figure 8. Répartition de l'apport en zinc en fonction de la voie d'alimentation pour les patients ayant reçu de l'alimentation parentérale durant l'étude	79
Figure 9. Évolution des taux plasmatique de zinc en fonction de la voie d'administration des apports (parentérale ou entérale) et des jours de prélèvement.....	80
Les apports moyens sont présentés à chacun des jours évalués avec leurs barres d'erreurs (IC 95%).....	80
La moyenne populationnelle est identifiée et représentée par la ligne pointillée mauve.	80

Liste des sigles

AC : Anhydrases carboniques

ADN : Acide désoxyribonucléique

AE : Alimentation entérale

aGVHD : Réaction aiguë du greffon contre l'hôte (*acute graft-versus-host-disease*)

AMT : Apport maximal tolérable

ANR : Apport nutritionnel recommandé

ANREF : Apports nutritionnels de référence

AP : Alimentation parentérale

ARN : Acide ribonucléique

AS : Apport suffisant

ASPEN : Société américaine de la nutrition parentérale et entérale

BME : Besoin moyen estimatif

CB : Circonférence brachiale

CCN2 : Facteur de croissance de tissu conjonctif

CD4 : Cluster de différenciation 4

CD8 : Cluster de différenciation 8

CER : Comité d'éthique de recherche

CHUSJ : Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

CM : Circonférence musculaire

CMO : Contenu minéral osseux

CRP : Protéine C-réactive

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

DMO : Densité minérale osseuse

EDTA : acide éthylène diamine tétra acétique

EE : Entéropathie exsudative

ET : Écart-type

FCÉN : Fichier canadien des éléments nutritifs

FÉSP : Faculté des études supérieures et postdoctorales

GCSF: Facteurs stimulants de colonies de granulocytes humains (*Granulocyte-colony stimulating factor*)

GFi-1: *Growth Factor Independent 1*

GH : Hormone de croissance (*growth hormone*)

GMO : Greffe de moelle osseuse

GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques

GSH-Px : Glutathion peroxydase

GVHD : Réaction du greffon contre l'hôte (*graft-versus-host-disease*)

GVL/T : Réaction du greffon contre la leucémie ou la tumeur (*Graft versus leukemia/tumor*)

HLA : Antigène leucocytaire humain

IC : Intervalle de confiance

ICP-MS : spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif

IGF-1 : Facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline (*Insulin-like growth factor-1*)

IMC : Indice de masse corporelle

INSPQ : Institut national de santé publique du Québec

IZiNCG : *International Zinc Nutrition Consultative Group*

MTF : *Metal response element transcription factor*

MZF-1 : *Myeloid Zinc Finger-1*

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*

NPO : *nil per os*

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCT : Pli cutané tricipital

PLZF: *Promyelocytic Leukemia Zinc Finger*

PZE : *pool* de zinc échangeable

ROS : Espèce réactive d'oxygène

RPA : Réponse de phase aiguë

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SMB : Surface musculaire brachiale

SOD : Superoxyde dismutase

SOS : Syndrome obstructif sinusoidal

STB : Surface totale brachiale

T/A : Ratio taille pour âge

TBI : Radiothérapie pancorporelle (*total body irradiation*)

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha

TNG : Tube nasogastrique

UNICEF : Fonds des Nations unies pour l'enfance

VOD : Maladie veino-occlusive (*veno-occlusive disease*)

Liste des abréviations

°C : Degré Celsius

µg/dL : Microgramme par décilitre

µL : Microlitre

µmol/L : Micromole par litre

ad. : Jusqu'à

adéq. : Adéquat

adm. : Admission

alb : Albumine

allo. : Allogénique

AM : Avant-midi

auto. : Autologue

cf. : Se reporter à (*confer*)

DIE : quotidien

Etc. : Et cætera

h : Heure

IFN γ : Interféron gamma

IL-1 : Interleukine 1

IL-6 : Interleukine 6

IL-8 : Interleukine 8

IV : Intraveineux

Jr : Jour

kg : Kilogramme

L : Litre

MT : Métallothionéine

m μ g : Microgramme

mg : Milligramme

mg/jr : Milligramme par jour

mg/L : Milligramme par litre

mm : Millimètre

moy. : Moyenne

n : Nombre

Nbl. : Neuroblastome

PAL : Phosphatase alcaline

PTH: Parathormone

TTR : Transthyrétine

UI/L : Unité internationale par litre

vs. : Contre (*versus*)

ZIP : *Zrt-Irt-like protein*

ZnT: *Zinc transporter*

Remerciements

À **Marthe Robitaille**, pour ton support, ta compréhension, ton enseignement, ta joie de vivre, ta franchise et ta grande générosité, je te remercie énormément. Ta passion pour la nutrition en oncologie pédiatrique m'a permis de mieux comprendre l'importance de notre profession et d'en faire un intérêt personnel. En croisant Marthe sur mon chemin, un parcours différent s'est dessiné devant moi, tout est devenu plus clair. Merci d'être une inspiration, un modèle, une collègue, une amie bref, merci d'être toi-même tout simplement.

À **Geneviève Mailhot**, d'avoir permis la réalisation de ce projet un peu fou et ambitieux. Merci de ton expertise qui a su rendre une idée de stage au baccalauréat en un travail de maîtrise recherche de deuxième cycle. Je te remercie aussi pour ta confiance malgré les défis et les nombreuses embûches vécus durant ce parcours.

À **Dr. Henrique Bittencourt**, pour vos précieux conseils et votre écoute. Merci d'avoir accepté notre proposition de travailler sur ce projet peu conventionnel et en dehors de vos propres intérêts.

À **la Fondation Coast-to-Coast** et au **Conseil Multidisciplinaire du CHU Ste-Justine** d'avoir cru en cette étude et en notre équipe de nutritionnistes. Sans votre aide, le projet n'aurait pu être possible, merci de votre confiance.

Au **personnel des soins infirmiers du CHU Ste-Justine** ayant été invariablement impliqué au projet, votre savoir-faire et votre expertise ont été essentiels à la réalisation de cette étude. Merci pour votre patience, votre engagement et vos actions volontaires.

Aux **patients** et aux **familles**, pour votre contribution à cette étude malgré cette épreuve de vie difficile, je vous serai toujours reconnaissante. Ce geste de confiance envers la science démontre une profonde capacité d'espérance et d'optimisme car tant qu'il y a de la vie, il a de l'espoir. Un énorme merci pour votre courage, votre force de vivre et votre humilité.

À **mes parents, mon frère, mes amis(es), mon copain et toute ma famille**, votre support, votre jugement et votre présence sont vitaux. Merci de vous intéresser à ce que je fais.

À **mes collègues**, pour votre opinion et votre aide qui m'ont permis de mieux visualiser mes objectifs et mes intérêts. Merci également de votre accueil si chaleureux.

Recension des écrits

1. Le zinc

1.1 Généralités

Découvert pour la première fois en 1869, le zinc constitue un élément trace essentiel aux organismes vivants. Chez l'humain, les premières études décrivant son importance remontent aux années soixante [1]. Par exemple, l'étude de l'acrodermatite entéropathique, une anomalie génétique rare du métabolisme occasionnant une malabsorption du zinc et une déficience profonde en ce nutriment, a permis l'accroissement des connaissances concernant ce minéral [2]. Grâce à ces travaux, le *Food and Nutrition Board of the National Research Council of the National Academy of Sciences* publia en 1974 les premiers apports nutritionnels recommandés (ANR) sur le zinc [1].

Les études populationnelles contribuèrent ensuite à mieux cerner la prévalence et les impacts de la carence en zinc auprès des populations vulnérables. Environ 20 à 25% de la population mondiale, dont la plupart se retrouvent dans les pays en développement [3, 4], souffre de cette carence [4, 5]. Près du tiers des enfants carencés présentent un retard de croissance. *The United Nations University*, forma l'*International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG)* qui publia en 2004 le rapport "*Assessment of the Risk of Zinc Deficiency in Populations and Options for Its Control*" afin de résumer les connaissances sur le zinc, les effets de sa supplémentation et ses impacts au plan de la santé publique internationale [6]. Comme la carence primaire en zinc résulte d'apports pauvres en ce minéral, différentes stratégies de santé publique comme la supplémentation furent développées. Les effets positifs de cette intervention sur la croissance, le développement et la maturation sexuelle légitima le rôle fondamental du zinc dans l'organisme et l'utilisation de suppléments pour corriger l'état de carence [1]. Parallèlement à ces carences d'apports, certains individus manifestent une carence conditionnée en zinc. Des épisodes de malabsorption ou d'excrétion accrue secondaire à un trouble intrinsèque peuvent mener à une déficience en zinc modérée à sévère [4]. L'insensibilité du zinc plasmatique face à des variations modérées d'apports complique l'évaluation du statut en zinc chez ces individus. Bref, l'intérêt public et scientifique concernant ce minéral persiste car la

prévalence populationnelle de la carence en zinc subsiste malgré les campagnes de supplémentation. D'un autre côté, l'absence d'un biomarqueur fiable servant à l'évaluation du statut nutritionnel individuel est une problématique qui justifie l'élaboration de nouvelles études [7, 8].

1.2 Le zinc chez l'homme

1.2.1 Distribution corporelle

Le zinc, un des oligoéléments les plus répandus dans le corps humain, se démarque par sa présence dans tous les tissus et liquides organiques. On compte environ 1,5 à 2,5 g de zinc total chez un homme de poids moyen [9] dont la majorité, soit plus de 60%, se retrouve dans les muscles. Le **tableau I** détaille précisément la distribution corporelle de ce nutriment.

Tableau I. **Distribution corporelle du zinc chez un homme adulte de poids moyen (70kg)**

Tissus	Contenu en zinc total (mg)	Proportion du zinc corporel total (%)
Muscle	1 400	63
Squelette		
Os	450	20
Moelle osseuse	60	3
Cartilage	30	1
Tissu périarticulaire	11	<1
Foie	72	3
Poumons	40	2
Peau	39	2
Sang total	33	1
Reins	15	1
Cerveau	14	1
Dents	11,5	1
Cheveux	4	<1
Rate	3,6	<1
Nodules lymphatiques	3,5	<1
Tube digestif	1,8	<1
Prostate	1,6	<1
Autres organes/tissus	50	2
Total	2 240	100

Traduit et adapté de Brown *et al.* [6]

1.2.2 Rôles et fonctions

En influençant de nombreuses réactions et différents systèmes (reproducteur, immunitaire, osseux, etc.), le zinc possède des rôles très importants et variés dans l'organisme.

De manière générale, on regroupe ses fonctions en 3 grandes catégories: catalytique, structurale et régulatrice [10, 11].

1.2.2.1 Fonction catalytique

Le zinc agit comme cofacteur d'environ 100 enzymes nommées métalloenzymes dépendantes du zinc [12]. L'absence du zinc inactive le fonctionnement des enzymes mais celles-ci conservent leur conformation protéique. L'alcool déshydrogénase, les acides ribonucléiques (ARN) polymérase I, II et III et la phosphatase alcaline (PAL) font partie des enzymes dont l'activation requiert la présence de zinc.

1.2.2.2 Fonction structurale

Certaines protéines possèdent un motif de liaison à l'acide désoxyribonucléique (ADN) nommé « doigts de zinc ». L'attachement du zinc favorise un repliement spécifique des acides aminés et cette conformation particulière déclenche une réponse cellulaire. En présence de ce motif typique sur les récepteurs nucléaires, le zinc favorise l'action génomique de l'acide rétinolique (vitamine A) et du calcitriol (vitamine D). Cette structure détermine également l'état fonctionnel de la superoxyde dismutase, une enzyme dépendante du zinc et du cuivre [13].

1.2.2.3 Fonction régulatrice

Certains facteurs de transcription surnommés *metal response element transcription factor* (MTF) requièrent la présence du zinc pour être fonctionnels. Les MTF régulent la synthèse de protéines spécifiques telles que les métallothionéines (MT) en activant leur transcription. Outre cette fonction, le zinc semble également réguler plusieurs activités cellulaires comme l'apoptose et certains signaux synaptiques [6].

1.2.3 Homéostasie

1.2.3.1 Absorption

De manière générale, l'absorption du zinc s'effectue tout au long de l'intestin. Toutefois, le duodénum absorbe la plus grande quantité alors que le jéjunum capte efficacement la proportion restante [11]. En premier lieu, les enzymes digestives libèrent le zinc sous sa forme

ionique qui se recombine ensuite aux composantes alimentaires présentes dans le tube digestif. La formation de ces complexes influence grandement la biodisponibilité du zinc. Par exemple, en se liant avec des acides aminés comme l’histidine ou la cystéine, l’absorption est favorisée contrairement à sa combinaison avec le sulfate. Le *Zrt-Irt-like protein (Zip)-4*, un transporteur actif et saturable, permet au zinc de traverser la bordure en brosse de l’intestin. Lors d’apports excessifs, on observe une diffusion passive additionnelle. Les connaissances concernant les mécanismes de régulation et d’absorption du zinc demeurent cependant limitées dans la littérature [14].

1.2.3.2 Transport

On regroupe les transporteurs spécifiques au zinc en deux familles nommées *Zip* et *Zinc transporter (ZnT)* dont la distribution diffère d’un tissu à l’autre. Les apports alimentaires en zinc influencent l’expression des transporteurs intestinaux *Zip-4*, *ZnT-1* et *ZnT-2* [14]. Le *Zip-4* participe à l’absorption active, le *ZnT-1* à l’excrétion vers la circulation capillaire et le *ZnT-2* contribue à la rétention du zinc dans l’entérocyte. Le zinc intracellulaire se retrouve lié aux MT. L’ensemble de ces protéines participe à la constitution et au fonctionnement du *pool* en zinc. Le niveau d’expression de ces protéines répond aux besoins métaboliques de l’organisme ; ainsi, l’expression accrue des transporteurs *Zip-4* et *ZnT-1* augmente l’absorption et le passage vers la circulation. Inversement, une augmentation de la synthèse des MT au niveau de l’épithélium intestinal entraîne la séquestration du zinc intracellulaire afin de permettre des réactions enzymatiques locales ou limiter sa surcharge [14].

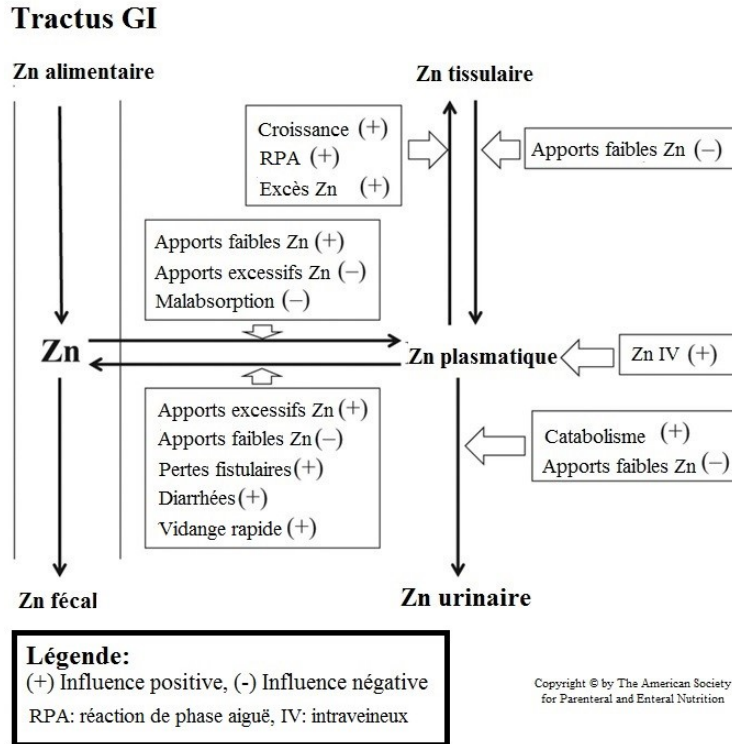
1.2.3.4 Excrétion

Il existe plusieurs voies d’excrétion du zinc : fécale, urinaire, cutanée et autres. Le système digestif constitue la principale voie d’excrétion du zinc puisque 90 à 98% des pertes de zinc surviennent par la voie fécale. Différents mécanismes contribuent à cette voie d’excrétion comme l’évacuation par les sucs pancréatiques et la desquamation cellulaire de la muqueuse intestinale. De plus, un flux transépithélial à travers les entérocytes évacue de façon passive le zinc vers la lumière intestinale. Il existe une corrélation positive entre l’élimination intestinale totale, mesurée dans les selles, et l’apport alimentaire en zinc [10]. Il y a également des pertes de zinc dans l’urine (<1 mg/jr), la peau, les cheveux et la sueur (1 mg/jr), le sperme (1 mg) et

via les menstruations (0,5 à 5mg) [14]. Autre fait intéressant, la femme enceinte ou allaitante mobilise une quantité importante de zinc vers le fœtus ou en faveur de la production du lait maternel [11]

1.2.3.5 Régulation

Chez l'homme, l'absence d'une réserve corporelle de zinc limite l'emmagasinage et la libération rapide de ce minéral en cas de besoin. À court terme, le corps déploie des mécanismes forts efficaces de régulation en vue d'assurer la stabilité des niveaux circulants de zinc. Ainsi, l'expression de la protéine Zip-4 située sur la membrane de la bordure en brosse de l'entérocyte devient accrue lors d'apport inadéquat en zinc. À l'inverse, un excès d'apport limite son expression dans le but de moduler à la baisse le niveau d'absorption. Une augmentation de la concentration sanguine de zinc favorise un flot excrétoire vers les entérocytes et augmente les pertes fécales suite à la stimulation de l'expression du ZnT-2. Ces mécanismes de régulation participent au fonctionnement du « *pool* de zinc échangeable » (PZE) qui assure le maintien du zinc plasmatique autour de 11–25 $\mu\text{mol/L}$. Le foie, le pancréas, les reins et l'intestin forment les principaux tissus impliqués dans le PZE. Ils renferment non seulement une quantité importante de zinc, mais des changements rapides surviennent dans l'expression de leurs transporteurs en zinc [15]. En laboratoire, l'exposition à des apports même très faibles (2,8 mg/kg) stimule la mobilisation du zinc provenant du PZE, ce qui permet au zinc plasmatique de se maintenir dans l'intervalle normal durant 6 à 12 jours [16]. Le zinc retrouvé dans la peau, les os et les muscles représente le *pool* à renouvellement lent qui intervient dans le maintien de la zincémie à long terme [14]. La figure suivante illustre les mécanismes d'homéostasie du zinc.



Traduit et adapté de Livingstone [15]

Figure 1. Facteurs influençant l'homéostasie du zinc

1.3 Le zinc et l'alimentation

1.3.1 Les Apports Nutritionnels de Référence en zinc

Selon les données américaines, les apports quotidiens moyens en zinc sont de 14 mg et 9 mg chez les hommes et les femmes respectivement [10]. En 2006, l'Institut de Médecine a publié les Apports Nutritionnels de Référence (ANREF) en employant l'approche factorielle permettant de définir le besoin moyen estimatif (BME) du zinc dans la population. Cette méthode détermine le niveau d'absorption nécessaire pour combler les pertes individuelles selon l'évaluation des moyennes observées. En considérant un coefficient de variation de 10 %, on peut extrapoler la valeur moyenne obtenue (BME) afin de déterminer l'apport nutritionnel recommandé (ANR). On considère la détérioration du statut nutritionnel en cuivre comme le critère définissant l'apport maximal tolérable (AMT) en zinc. L'activité de l'enzyme superoxyde dismutase (SOD) des érythrocytes est catalysée par le cuivre et elle s'affaiblit lors d'un apport en zinc supérieur à l'AMT [12]. Le **Tableau II** résume les ANREF du zinc selon l'âge et le sexe [10, 11].

Tableau II. Apports nutritionnels de référence

Groupe d'âge	BME (mg/jr)	ANR (mg/jr)	AS (mg/jr)	AMT (mg/jr)
0-6 mois	-	-	2	4
7- 12 mois	2,5	3	-	5
1-3 ans	2,5	3	-	7
4-8 ans	4,0	5	-	12
Hommes				
9-13 ans	7	8	-	23
14-18 ans	8,5	11	-	34
> 19 ans	9,4	11	-	40
Femmes				
9-13 ans	7	8	-	23
14-18 ans	7,3	9	-	34
> 19 ans	6,8	8	-	40

BME: besoin moyen estimatif, ANR: apport nutritionnel recommandé, AS: apport suffisant, AMT: apport maximal tolérable

Adapté d'Otten *et al.* [12]

1.3.2 Les sources alimentaires de zinc

Le zinc se retrouve principalement lié à la portion protéique des aliments et son taux d'absorption varie de 20 à 40% en moyenne [11]. La composition intrinsèque de l'aliment et le type d'alimentation sont des facteurs modulant l'absorption intestinale de zinc. Le **Tableau III** résume l'influence de certains macro- et micronutriments ainsi que leurs effets sur la biodisponibilité du zinc.

Tableau III. Biodisponibilité du zinc de certains aliments

Aliments	Composantes alimentaires	Effets sur l'absorption	Zinc (mg/100g)	Phytate (mg/100g)	Zinc absorbé estimé (mg/100g)
Abats et viandes	Protéines	↑	4-6	0	1,5-3
	Fer	↓			
Fruits de mer	Protéines	↑	0,5-5	0	0,2-2,5
	Fer	↓			
Noix et graines	Protéines	↑	3-8	1,5-5	0,3-0,8
	Phytates et fibres	↓			
Légumineuses	Protéines	↑	1-2	110-617	0,1-0,2
	Phytates et fibres Fer	↓			
Prod. céréaliers à grains entiers	Phytates et fibres	↓	0,5-3	211-618	0,1-0,2
	Fer	↓			
Produits laitiers	Protéines	↑	0,5-3	0	0,2-1,6
	Calcium	↓			
Légumes	Phytates et fibres	↓	1	0-116	<0,1-0,4
	Fer	↓			

Adapté de Shils et Shike [10]

La source principale de ce nutriment dans l'alimentation nord-américaine provient de la consommation importante de viandes et de substituts. Ces aliments renferment des quantités substantielles de zinc lorsqu'il est efficacement absorbé [17]. Il est bien connu que les produits végétaux contiennent des phytates et des fibres qui chélatent le zinc dans l'intestin et réduisent sa biodisponibilité. Certains auteurs considèrent d'ailleurs le ratio zinc/phytate de l'alimentation comme un marqueur important dans l'évaluation populationnelle du statut en zinc [6, 9]. Le calcium semble également agir comme chélateur, ce qui nuit à l'absorption du zinc contenu dans les produits laitiers. Il existe également une certaine interaction fer-zinc affectant l'absorption intestinale car l'ensemble de ces métaux partagent une affinité similaire pour les transporteurs protéiques participant à ce processus [11].

1.3.3 L'indicateur du statut en zinc

1.3.3.1 Considérations générales

L'évaluation du statut nutritionnel en zinc à l'aide d'un marqueur fiable et sensible constitue un défi pour la communauté scientifique [4, 8, 20-22]. En effet, l'absence d'une réserve corporelle, l'efficacité du métabolisme permettant de pallier un apport limité temporaire et les manifestations cliniques de carence non spécifiques font en sorte que la déficience modérée ou transitoire devient difficilement détectable même dans la population normale [15, 18, 19].

1.3.3.2 Évaluation populationnelle

Au niveau populationnel, 3 critères associés au manque de zinc ont été définis : 1) des apports insuffisants en zinc (>25% sous l'ANR) ; 2) une proportion non-négligeable d'individus (>20%) ayant un taux plasmatique de zinc sous les 2,5^e percentile de la distribution normale ; et 3) une proportion non-négligeable d'enfants de moins de 5 ans (20%) ayant un retard de croissance, mis en évidence par une valeur de Z-score du ratio poids/taille inférieure à -2 déviation standard [20, 21].

1.3.3.2 Évaluation individuelle

Au niveau individuel, la carence en zinc est plus complexe à diagnostiquer [15, 21]. Plusieurs paramètres ont été évalués comme indicateurs potentiels du statut nutritionnel en zinc, soit la concentration des globules rouges ou des cheveux, l'excrétion urinaire et le taux

plasmatique de ce minéral. Des méthodes d'analyse plus avancées ont également été décrites : l'évaluation de la concentration du PZE, l'activité de certaines enzymes/protéines dépendantes du zinc (phosphatase alcaline et MT) et le niveau d'expression des récepteurs du zinc. Toutefois, ces indicateurs ne sont pas considérés comme des biomarqueurs fiables du statut nutritionnel en zinc et ce, pour différentes raisons. Certains marqueurs sont peu sensibles à l'état de carence modérée (concentration de zinc plasmatique et PZE), d'autres sont plutôt corrélés au statut nutritionnel antérieur (concentration de zinc des cellules sanguines et des cheveux) ou influencés par des facteurs extérieurs (phosphatase alcaline, zinc plasmatique, concentration de MT) et enfin d'autres découlent souvent de méthodes coûteuses et peu réalisables cliniquement (expression des récepteurs du zinc, concentration du *pool* par isotope) [18, 20]. Malgré toutes ces limites, on considère à l'heure actuelle que le meilleur marqueur du statut en zinc demeure son taux plasmatique. Son interprétation peut s'avérer difficile mais il est le marqueur le plus étudié par la communauté scientifique. Il est reconnu pour sa capacité à répondre positivement à la supplémentation même lorsque le taux initial est normal [15].

1.3.3.3 Considérations liées à l'usage du zinc sérique ou plasmatique

Les signes cliniques

Une valeur plasmatique de zinc inférieure à $<40\mu\text{g/dL}$ ($<6,1\mu\text{mol/L}$) constitue une indication d'une carence clinique en zinc dans 71% des cas (sensibilité). Une concentration supérieure à ce seuil n'est pas nécessairement accompagnée par des signes cliniques de carence [7].

La variation des apports

Le taux de zinc plasmatique est peu sensible aux variations modérées d'apport à cause de l'efficacité des mécanismes homéostatiques qui maintiennent la concentration stable à court terme. Le taux peut demeurer normal malgré des apports insuffisants car les quantités nécessaires au maintien du zinc plasmatique sont faibles et la redistribution est rapidement prise en charge par le PZE [22]. On observe un abaissement du taux plasmatique seulement si la carence d'apport se prolonge et que le *pool* ne parvient plus à pallier l'insuffisance [18]. Cette compensation du PZE peut expliquer le taux normal de zinc plasmatique observé chez certains patients atteints d'acrodermatite entéropathique. Ce désordre génétique cause une malabsorption du zinc et se présente par des irrptions cutanées typiques, des diarrhées

importantes et un arrêt de croissance peu après la naissance. Le catabolisme des muscles ainsi que la résorption osseuse pourraient libérer du zinc et permettre le maintien du taux plasmatique normal [5, 23].

L'effet journalier

Il existe des variations normales diurnes du zinc plasmatique suite aux prises alimentaires. En période postprandiale, un abaissement important du taux plasmatique correspondant à l'utilisation cellulaire est remarqué. À l'inverse, le jeûne mène à l'élévation du taux plasmatique en raison du catabolisme tissulaire qui libère le zinc. Les niveaux de zinc sont donc plus importants lorsque l'analyse s'effectue le matin à jeun. Les prises alimentaires sont responsables de variations individuelles du zinc plasmatique pouvant atteindre 11% à 30% dans une même journée [15, 20].

Le rôle de l'albumine

Comme l'albumine transporte 80% du zinc dans le plasma, les patients présentant une hypoalbuminémie montrent des taux abaissés de zinc plasmatique [6]. Une atteinte hépatique limitant la synthèse de l'albumine et même l'hémodilution constituent d'autres exemples susceptibles d'influencer à la baisse la concentration plasmatique de ce minéral. Un état inflammatoire tend aussi à réduire ce taux de zinc en raison d'une plus grande perméabilité cellulaire favorisant une redistribution extravasculaire de l'albumine et une séquestration intracellulaire du zinc. Par exemple, en présence d'inflammation, l'expression des MT est stimulée retenant ainsi le zinc dans l'entérocyte. De plus, l'augmentation cellulaire en zinc semble catalyser la synthèse de protéines inflammatoires de la phase aiguë comme la protéine C-réactive (CRP). On évalue qu'une CRP >15 mg/L serait associée à une réduction de 10% du zinc plasmatique tandis qu'une CRP très élevée (100-200 mg/L) serait corrélée à un abaissement de 40 à 50% de ce taux [24].

Le catabolisme

Un état catabolique peut influencer à la hausse le zinc plasmatique. Il a été mentionné précédemment que la concentration plasmatique de zinc s'élève suite à un jeûne parce que les tissus périphériques relâchent du zinc lors du catabolisme. Or, cette libération tissulaire peut

toutefois s'avérer problématique chez des individus présentant un état catabolique important comme lors de malnutrition, d'un trauma ou après une chirurgie puisqu'elle peut masquer une carence en zinc sous-jacente [14].

L'hémolyse

Les situations engendrant une hémolyse favorisent également la hausse des taux plasmatiques de zinc par la libération du zinc contenu dans les érythrocytes. L'hémolyse peut être d'origine pathologique chez le patient ou être le résultat d'une mauvaise manipulation de l'échantillon sanguin [20].

La contamination environnementale

L'environnement ambiant et certains tubes collecteurs (contenant de l'héparine ou du caoutchouc renfermant des trace de métaux) peuvent contaminer l'échantillon sanguin et causer une hausse de la concentration en zinc [15].

2. La greffe de cellules souches hématopoïétiques

2.1 Généralités

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est une intervention médicale visant à traiter différentes maladies afin que les patients retrouvent une hématopoïèse ou une fonction immunitaire normale [25]. Ce traitement a été réalisé pour la première fois en 1957 par Thomas *et al.*[26], mais ce n'est qu'en 1968 qu'elle fut réalisée avec succès chez un enfant présentant un déficit immunitaire [27]. On l'appelait auparavant 'greffe de moelle osseuse' (GMO), mais puisqu'il est dorénavant possible de rebâtir la fonction de la moelle osseuse à partir des cellules souches du sang périphérique ou de cordon, le terme GCSH est désormais plus approprié.

L'administration de cellules souches hématopoïétiques (sang périphérique, sang de cordon ou moelle osseuse) permet non seulement le renouvellement des cellules sanguines, mais également le maintien de certaines cellules sous cette forme indifférenciée menant ainsi au fonctionnement normal de la moelle osseuse. Cette capacité observée chez l'animal où il est

possible, à partir d'une seule cellule souche hématopoïétique, de retrouver une moelle osseuse fonctionnelle [28], constitue une option de traitement pour différentes maladies.

2.1.1 Indications

À l'origine, on employait surtout la GCSH pour traiter les troubles d'hémopathies malignes. Les progrès médicaux ont fait en sorte qu'elle est désormais utilisée comme traitement unique pour certaines maladies, certains syndromes et désordres immunitaires ou génétiques rares affectant la fonction de la moelle, comme la leucémie myéloïde chronique, la lymphohistiocytose hémophagocytaire et le syndrome Wiskott-Aldrich [29]. Bien que le tiers des interventions s'effectue auprès d'individus n'ayant pas un diagnostic malin, la GCSH demeure la meilleure immunothérapie contre les maladies malignes infantiles [30]. De ce fait, les patients admis pour une GCSH constituent une population hétérogène en raison de leur histoire médicale diverse.

Tableau IV. **Maladies ou conditions pédiatriques pouvant nécessiter une GCSH**

Maladies ou conditions	Types	Traitement standards*
Hémopathies malignes	Leucémie aigüe, syndromes myélodysplasiques	Grefe allogénique
Tumeurs solides malignes	Neuroblastome stade IV, sarcome d'Ewing réfractaire, lymphome en récurrence	Grefe autologue
Désordres immunologiques	Maladie grave d'immunodéficience combinée, syndrome Wiskott-Aldrich, autres immunodéficiences cellulaires	Grefe allogénique
Désordres hématopoïétiques non néoplasiques	Anémie aplasique sévère, β -Thalassémie majeure, anémie de Fanconi,	Grefe allogénique
Désordres congénitaux non malins	Mucopolysaccharidose (syndrome de Hurler), ostéopétrose infantile	Grefe allogénique

*Le traitement par greffe autologue signifie que les cellules proviennent du patient et lors d'une greffe allogénique, elles proviennent d'un donneur ou de sang de cordon compatible avec le patient
Adapté et traduit d'Elliott *et al.* [25]

Depuis la venue de ce traitement, les complications, l'efficacité et la mortalité liées aux GCSH sont étudiées et recensées mondialement afin de dresser des lignes directrices destinées aux centres hospitaliers. De plus, des analyses prospectives ont permis d'établir les indications de traitements en fonction de différents diagnostics dans le but d'améliorer le taux de survie des enfants. En Europe, Ljungman *et al.* ont publié en 2010 un guide sur les indications de GCSH [31] et, en 2015, l'*American Society for Blood and Marrow Transplant* dévoilait ses plus récentes recommandations [3]. Bien que ces lignes directrices constituent un guide, il en revient aux équipes médicales de considérer le traitement dans son ensemble car plusieurs facteurs

déterminants nécessitent une approche individualisée. Le processus décisionnel englobe non seulement le diagnostic, l'état d'avancement ou la sévérité de la maladie, mais aussi les comorbidités, l'histoire médicale et d'autres conditions immuables telles la disponibilité d'un donneur, l'approbation relative au traitement, le contexte social, etc. En bref, le but du traitement est d'induire une rémission ou d'éliminer la maladie ou le désordre tout en considérant le bien-être actuel et futur du patient.

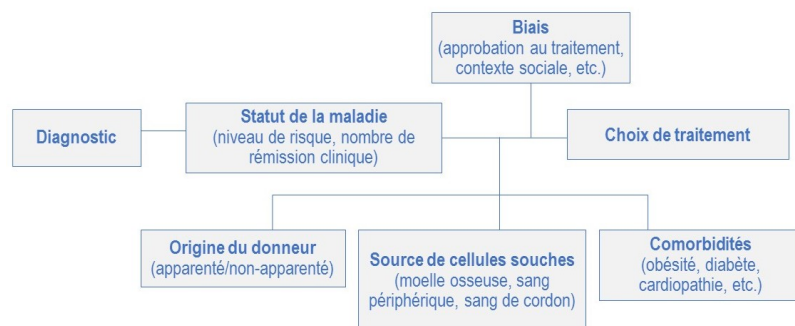


Figure 2. Facteurs à considérer lors du processus décisionnel pour déterminer le traitement de greffe de cellules souches hématopoïétiques

2.1.2 Description du traitement

2.1.2.1 Types de greffe

On distingue deux grands types de greffe soit l'autologue, consistant à réinjecter au patient ses propres cellules, et l'allogénique où les cellules proviennent d'un donneur. On préfère ce dernier type dans le cas où la moelle osseuse du patient est malade ou dysfonctionnelle (leucémie, anémie aplasique, syndrome myélodysplasique, etc.) de sorte qu'on souhaite déclencher le fonctionnement normal de l'hématopoïèse à partir de cellules souches saines et compatibles d'une tierce personne. La compatibilité est déterminée à l'aide des antigènes leucocytaires humains (HLA), un marqueur comparant les cellules du receveur à celles du donneur. Ce dernier peut autant être un membre de la famille rapprochée qu'un inconnu ayant contribué aux banques de cellules souches et de sang de cordon. Une greffe autologue est plutôt indiquée lors d'un état réfractaire de certaines tumeurs aux traitements standards.

2.1.2.2 Déroulement

On désigne souvent la GCSH comme un protocole car on distingue plusieurs phases typiques à ce traitement. Tout d'abord, le conditionnement prépare le corps à recevoir la greffe.

Durant cette phase, on soumet le patient à des traitements spécifiquement déterminés selon le diagnostic comprenant de la chimiothérapie associée ou non à la radiothérapie. Ce régime préparatoire comporte deux objectifs principaux: 1) "*engendrer l'immunosuppression*" pour réduire le risque de rejet; et 2) "*éliminer la maladie*" car il s'agit du principal critère de réussite de l'intervention [29]. L'intensité de cette phase est définie comme myéloablative ou non myéloablative et elle dépend du diagnostic, des comorbidités du patient et des risques de toxicités secondaires. Le régime myéloablatif est un conditionnement (chimio/radiothérapie) plus nocif pour la moelle osseuse car il en supprime entièrement les cellules malades et saines dans le but d'accueillir un nouveau système immunitaire. Une fois cette phase préparatoire terminée, on procède rapidement à la greffe qui consiste à l'infusion du greffon soit par voie intraveineuse et/ou intraosseuse. En l'absence de cette intervention, le résultat serait fatal pour le patient en raison de la toxicité liée à la phase de conditionnement. Afin de former le greffon, des cellules souches sont extraites à partir de différentes sources biologiques comme la moelle osseuse, le sang périphérique ou le sang de cordon ombilical. Une quantité minimale est requise afin de réduire les risques d'échec de l'intervention [29]. Dans les jours suivant la perfusion du greffon, on assiste à la pancytopenie soit la phase la plus critique de cette intervention. La neutropénie et l'altération structurale de la muqueuse (mucosite) secondaire au conditionnement accroissent le risque d'infection mortelle [27]. Ensuite, l'augmentation progressive du décompte des cellules sanguines indique la prise du greffon. Finalement, lors du recouvrement ou la phase de récupération fonctionnelle de la moelle osseuse, différents tests pronostics sont effectués afin de statuer sur la réussite de la greffe. Par exemple, le chimérisme sanguin caractérise la proportion des cellules du donneur et de l'hôte alors que la ponction de moelle détecte la présence de cellules cancéreuses [28]. Quant à la durée de ces phases, elle dépend de différents facteurs comme le type de greffe (autologue ou allogénique), le greffon (nature et compatibilité) et l'évolution clinique (présence de complications).

2.1.3 Effets secondaires généraux

2.1.3.1 Le risque infectieux

Le protocole de GCSH entraîne une susceptibilité accrue aux infections bactériennes, fongiques ou virales potentiellement fatales [32]. Tout d'abord, le régime préparatoire, selon son intensité

et sa composition, provoque des effets secondaires affectant l'immunité. Les agents utilisés lors de cette phase possèdent un grand potentiel cytoréducteur causant la destruction de plusieurs types de cellules. Ils visent les cellules cancéreuses ou malades de la moelle, mais en contrepartie certaines cellules saines dont celles de l'intestin et du sang sont aussi éliminées. En conséquence, les patients subissent certes une phase d'aplasie médullaire et de neutropénie, mais les lésions cellulaires au niveau de la muqueuse intestinale nuisent aussi à cette barrière de défense dont le rôle est de limiter l'entrée des microorganismes [33].

Il est à noter que lors d'une greffe allogénique, on administre en prophylaxie des immunosuppresseurs afin de prévenir l'attaque des lymphocytes T du donneur et d'éviter la *réaction du greffon contre l'hôte* (GVHD). Ces médicaments ont pour conséquence de prolonger l'état précaire d'immunosuppression au-delà de la période de pancytopenie qui peut durer de 2 à 3 semaines suivant la greffe dépendamment du type de greffe et du régime préparatoire[34].

Dans le cas où l'on assiste à l'activation importante des cellules T du donneur, il y a la réaction du greffon contre l'hôte, communément appelé GVHD (*graft-versus-host-disease*). Pour traiter cette complication fréquente de la greffe allogénique, on administre des doses importantes de corticostéroïdes menant à une immunodéficiences profonde et à un risque de septicémie sévère. Il est difficile de prévoir la GVHD car aucun marqueur précoce et fiable n'a été identifié à l'heure actuelle [28].

2.1.3.2 Les médicaments

Bien que l'administration de médicaments soit partie intégrante de la phase de conditionnement, on les emploie également comme support thérapeutique afin de réduire ou limiter les risques concomitants. Par exemple, selon l'évaluation du risque infectieux des patients, on administre des médicaments (antibiotiques, antiviraux, antifongiques, etc.) en prophylaxie comme protection de base. Or, ces produits comportent à leur tour leurs propres effets secondaires. Ainsi, la majorité de ces médicaments engendre des problèmes d'ordre gastro-intestinaux comme des nausées, des vomissements, des diarrhées et de l'anorexie. De plus, comme le foie et les reins sont impliqués dans la détoxification de l'organisme et l'épuration du sang, l'administration de ces agents de manière prolongée et à hautes doses thérapeutiques, mène rapidement au dysfonctionnement de ces organes. C'est pourquoi un suivi étroit des dosages pharmacocinétiques devient essentiel [35].

Le tableau suivant décrit une liste de certains médicaments utilisés en GCSH accompagnés de leurs risques potentiels.

Tableau V. Liste non exhaustive de certains médicaments utilisés lors de protocole de GCSH et leurs principaux effets secondaires

Médicament	Type	Effets secondaires
Acyclovir	Antiviral	Gastro-intestinaux (Diarrhées, nausées et vomissements, irritation gastrique et intestinale, crampe) Rénaux Hépatiques Musculaires (faiblesse)
Ambisome	Antifongique	Gastro-intestinaux (Diarrhées, nausées et vomissements, crampe) Rénaux Hépatiques Métaboliques (Hypokaliémie, hypomagnésémie, hyperglycémie)
Busulfan	Agent chimio thérapeutique	Gastro-intestinaux (Nausées et vomissements, anorexie, mucosité) Hépatiques <i>*haute dose</i> Pulmonaires (Fibrose)
Cyclophosphamide	Agent chimio thérapeutique	Gastro-intestinaux (Nausées et vomissements, mucosité, xérostomie) Pulmonaires (Fibrose) Urinaire (cystite hématurique)
Fludarabine	Agent chimio thérapeutique	Gastro-intestinaux (Nausées et vomissements, anorexie, diarrhée) Rénaux Neurologiques
Methotrexate	Agent chimio thérapeutique	Gastro-intestinaux (Nausées et vomissements, anorexie, mucosité, diarrhée, dysgueusie) Rénaux Hépatiques (Fibrose) Métaboliques (réduction absorption vitamine B12, lipides, D-xylose)
Prednisone	Corticostéroïde	Gastro-intestinaux (Hyperphagie, nausées, gastrite) Rénaux (rétention liquidienne et sodée, hypokaliémie) Osseux (ostéoporose) Métaboliques (intolérance au glucose, hyperlipidémie) Hématologiques (lymphopénie)
Tacrolimus/ cyclosporine	Immunosuppresseur	Rénaux Biochimiques (hyperkaliémie, hypomagnésémie) Vasculaire (hypertension artérielle)

Adapté et traduit d'Elliott *et al.* [25]

2.1.4 Complications associées à la GCSH

2.1.4.1 La mucosite

Cette condition constitue une des principales complications de la GCSH et elle s'observe chez la majorité des patients [33, 36]. Elle survient rapidement après le jour de la greffe en raison du régime préparatoire cytoréducteur. Au niveau de la cavité buccale et orale, on identifie facilement des lésions mais elles se répandent généralement tout le long du tube digestif. Une atteinte sévère (grade III ou IV) survient dans 70% des cas de greffe précédée par un conditionnement myéloablatif. Elle provoque des dommages tissulaires et de la douleur qui engendrent chez le patient une incapacité à manger et à boire. Cette mucosite tout comme la dysgueusie, l'inappétence et la xérostomie, fait partie des complications orales limitant les apports alimentaires lors de la GCSH [36]. Cette complication tend non seulement à fragiliser l'équilibre nutritionnel, mais elle préoccupe le patient à d'autres égards. En effet, les plaies et les saignements favorisent la prolifération des bactéries présentes naturellement dans la bouche, une situation problématique pour cette population présentant un système immunitaire affaibli [36, 37]. Une déglutition limitée interfère du coup avec les traitements car la prise de médicaments par voie orale devient impossible [33]. La mucosite affecte également la qualité de vie des patients puisqu'elle occasionne des inconforts digestifs comme des nausées, des crampes et des diarrhées [28, 38]. La prévention de cette atteinte débute d'abord par l'adoption d'une bonne hygiène buccale à l'aide de différents rince-bouches. Toutefois, une fois la mucosite installée, les traitements recommandés sont tout autres. Selon une revue de littérature récente portant sur la prise en charge du traitement de la mucosite oropharyngée en pédiatrie, trois méthodes sont indiquées : la cryothérapie par la succion de glaçon, la thérapie lumineuse à faible intensité (*low-level light therapy* ou LLLT) et l'administration du facteur de croissance des kératinocytes (*keratinocyte growth factor*) [36].

2.1.4.2 Le syndrome occlusif sinusoidal

Le syndrome occlusif sinusoidal (SOS) ou la maladie veino-occlusive (VOD) touche jusqu'à 25 % des patients pédiatriques [39]. Une chimiothérapie intensive myéloablative demeure le facteur de risque principal [40, 41]. Le degré de sévérité varie, mais dans les cas très sérieux, caractérisés par la persistance des symptômes au-delà de 100 jours, le taux de mortalité

s'élève jusqu'à 80 % [42]. Au départ, cette condition se manifeste par une jaunisse, une hépatomégalie, une prise de poids, de l'œdème ainsi qu'une élévation des enzymes hépatiques. Cliniquement, le diagnostic repose sur la présence de ces critères soit une prise de poids rapide (>5 % du poids pré-greffe), une hépatomégalie douloureuse et une élévation de la bilirubine (>34,2µmol/L) [40]. Les cas sévères mènent à une coagulopathie nécessitant de nombreuses transfusions, un épanchement pleural ainsi que l'insuffisance respiratoire et rénale [43]. Au niveau histologique, on observe une congestion au niveau centrolobulaire et une nécrose hépatocellulaire accompagnées d'une accumulation de macrophages. Ceci entraîne une obstruction du flot sanguin et le dysfonctionnement des cellules endothéliales sinusoidales hépatiques qui causent l'accumulation de débris, de cellules et de fibroblastes menant au dépôt de collagène [44]. La prévention du SOS suite à une GCSH, se concentre sur l'identification des patients à risque dont ceux soumis à un régime préparatoire myéloablatif, présentant des lésions hépatiques en pré-greffe et possédant certaines prédispositions génétiques [28]. Il est possible de réduire les risques de SOS en modifiant la combinaison des agents chimiothérapeutiques du régime préparatoire. L'administration en prophylaxie d'agents protecteurs comme l'acide ursodésoxycholique, l'héparine ou la glutamine sont également étudiés, mais leur efficacité reste à être démontrée et aucun consensus clinique n'existe à l'heure actuelle [40, 45]. Le traitement du SOS léger ou modéré englobe la restriction des apports liquidiens, l'usage de diurétiques et l'élimination des médicaments hépatotoxiques. Le traitement pharmacologique peut inclure des anticoagulants, de la glutamine et même de la méthylprednisolone, mais leur rendement est variable et peut causer des épisodes aigus de saignement [19, 40, 45]. Le défibrotide, un médicament ayant une action antithrombotique, antiischémique et anti-inflammatoire, est étudié dans le cadre d'essais cliniques et les résultats semblent prometteurs[44]. D'ailleurs, un article paru en 2013 dans le *British Journal of Hematology* recommande son utilisation comme traitement du SOS chez l'adulte et l'enfant [40]. Actuellement, la prévention de cette complication demeure l'action la plus importante devant l'absence d'un traitement efficace [28].

2.1.4.3 La maladie du greffon contre l'hôte

Cette complication, communément appelée *Graft-Versus-Host-Disease* (GVHD), demeure la plus préoccupante suite à la greffe allogénique en raison de la mortalité qui lui est associée [46]. Auparavant, si cette réaction immunologique survenait dans les 100 jours suivant

la greffe, on la définissait comme une GVHD aiguë (aGVHD). En pratique, on distingue maintenant la GVHD aiguë ou chronique selon la présentation clinique de son apparition ou l'aspect de chronicité des symptômes [34]. La GVHD aiguë survient dans 20 à 80 % des cas en fonction du type de greffon, de la compatibilité déterminée par les HLA, l'origine du donneur, de l'âge et du sexe [34]. La physiopathologie de l'aGVHD comporte trois étapes. Premièrement, les lésions et les dommages cellulaires occasionnés par le régime préparatoire engendrent la libération de cytokines inflammatoires comme l'interféron- γ (IFN γ), l'interleukine-1 (IL-1) et le facteur tumoral nécrosant- α (TNF α). Ces cytokines déclenchent alors la deuxième phase en favorisant l'activation des cellules T du donneur. Lorsque cette activation atteint un certain seuil, les cellules T vont à leur tour s'attaquer à certaines cellules du receveur (patient greffé) en libérant davantage de cytokines inflammatoires [29]. La peau, le système digestif et le foie sont les organes les plus fréquemment touchés et on détermine la gradation de la sévérité en fonction du niveau de l'atteinte [34]. On observe principalement des éruptions à la paume des mains et la plante des pieds, au visage puis progressivement sur tout le corps. Lors d'une GVHD digestive, on remarque une perte d'appétit, des nausées, des crampes abdominales, des diarrhées parfois sanglantes puis une jaunisse [28]. Devant l'ampleur des conséquences et le mauvais pronostic de cette réaction, des lignes directrices pour la prévention et le traitement de la GVHD ont été élaborées. Dans un premier temps, on administre différents agents protecteurs comme la cyclosporine, le tacrolimus, le mycophénolate mofetil, le méthothrexate et la méthylprednisolone selon le cas [29, 34]. Ces immunosuppresseurs administrés en prophylaxie visent à contrôler la prolifération des lymphocytes T du donneur suite à la greffe malgré une bonne compatibilité des HLA. Sans ce traitement préventif, la GVHD surviendrait dans presque toutes les greffes allogéniques [28]. Une fois la GVHD diagnostiquée, le traitement consiste en l'injection de doses importantes de corticostéroïdes. Comme 30 à 50 % des cas de GVHD aiguës sont réfractaires à l'action des stéroïdes, un traitement de seconde ligne comprenant d'autres immunosuppresseurs comme l'infliximab et le sirolimus est alors initié [32]. Les différents médicaments utilisés dans le traitement de la GVHD rendent le patient vulnérable aux infections à plus long terme et cette fragilité peut s'avérer fatale [28].

Par ailleurs, le mécanisme cellulaire de cette réaction peut également être utilisé comme une stratégie thérapeutique envers les cellules cancéreuses restantes. En activant ce processus

intentionnellement, on déclenche la réaction du greffon contre la leucémie ou la tumeur (GVL/T). Ainsi, lors d'une rechute rapide après la GCSH, on réduit rapidement les doses d'immunosuppresseurs de sorte que les lymphocytes T du greffon s'attaquent aux cellules cancéreuses toujours présentes [28]. Il est même possible d'infuser directement les lymphocytes du donneur au patient pour déclencher ce processus. La GVL/T demeure l'immunothérapie la plus efficace contre la leucémie infantile même si elle peut mener malencontreusement à la GVHD plus tard [32].

2.1.4.4 Résumé

En résumé, les complications de la GCSH sont nombreuses et certaines peuvent s'avérer très sévères, menant même à l'échec de la greffe et à la mort du patient. En effet, 15 à 25% des cas de mortalité précoce (<100 jours après la greffe) s'explique par la présence d'une infection favorisée par l'état d'immunosuppression induite par l'emploi d'un régime préparatoire myéloablatif et la toxicité médicamenteuse ou le développement d'une GVHD sévère pour une greffe allogénique [47]. Le taux de mortalité global est de 2% chez les greffés autologues et de 10% suivant la greffe allogénique. Par contre, 40% des patients subissent des effets secondaires liés à la GCSH [28]. Il est fort intéressant de constater l'éventail des complications affectant le système digestif et résultant en des manifestations gastro-intestinales. Ces problèmes associés à la greffe favorisent une augmentation des besoins nutritifs et un risque de dénutrition compte tenu du stress métabolique et de l'altération fonctionnelle du système digestif. Comme le maintien des apports alimentaires optimaux constitue un défi lors d'une GCSH, le soutien nutritionnel devient alors crucial.

2.2 La nutrition durant la GCSH pédiatrique

2.2.1 La nutrition en pédiatrie

L'enfance demeure une période caractérisée par la croissance et la maturation de plusieurs systèmes incluant, entre autres, le système nerveux central, le squelette et le système reproducteur. Pour ce faire, les mécanismes de division cellulaire sont activés mais ils s'associent aussi à un coût énergétique élevé et à l'implication de plusieurs composantes nutritionnelles essentielles. Conséquemment, l'alimentation constitue une variable déterminante

de ces phases développementales [48]. L'enfant, en soi, est un être particulièrement vulnérable devant une telle hausse des besoins étant donné ses faibles réserves corporelles et sa dépendance envers autrui pour s'alimenter. Une alimentation insuffisante en quantité et/ou en qualité peut mener à des conséquences parfois irréversibles, ce qui constitue un des enjeux propres à la pédiatrie [49].

2.2.2 Les enjeux nutritionnels spécifiques à la GCSH

Le suivi médical d'un enfant ou d'un adolescent suivant un protocole de GCSH doit comporter certaines précautions nutritionnelles. Durant ce traitement, on reconnaît différents enjeux nutritionnels comme la prévention des infections, la malnutrition et les séquelles nutritionnelles. Le risque infectieux nécessite le recours à des stratégies médicales de prévention. Certaines règles d'hygiène et de salubrité sont également exigées pendant les soins, mais aussi lors de l'alimentation [35, 49]. Deuxièmement, la malnutrition influence le pronostic et le risque de mortalité des enfants traités par greffe allogénique pour une hémopathie maligne [50-53]. La prévalence de malnutrition rapportée à l'admission en GCSH varie de 3% à 13% selon les études et le critère anthropométrique employé [54, 55]. De plus, l'évaluation de la malnutrition est complexe dans cette population. De nombreux facteurs associés aux maladies traitées par une GCSH affectent la croissance alors que les critères anthropométriques normalement employés pour identifier une malnutrition dans la population générale ne sont pas adaptés à la réalité de ces patients [27, 49, 56]. D'un autre côté, plusieurs complications liées à la GCSH prédisposent au développement d'un état de malnutrition en limitant les apports, en troublant le fonctionnement du système digestif ou en provoquant des bouleversements métaboliques qui affectent l'utilisation des substrats énergétiques [27]. Également, plusieurs auteurs ont rapportés différentes séquelles nutritionnelles associées à la GCSH telles une entéropathie exsudative (EE) (91% des patients), une perte de masse maigre 1 mois après la greffe (11% des patients) ou une carence en zinc (34% à 67% des patients) [27, 57, 58]. L'intervention nutritionnelle a donc pour but de prévenir ou de corriger ces altérations causées par le protocole de GCSH (médicaments ou complications).

2.2.2.1 Apports insuffisants

Plusieurs études reconnaissent l'effet négatif de la GCSH sur les apports alimentaires [47, 59-61]. Ainsi, le conditionnement pré-greffe comprenant des hautes doses de chimiothérapie, accompagnées parfois de radiothérapie pancorporelle (TBI) et l'utilisation de nombreux médicaments, provoquent des nausées et des vomissements qui limitent énormément les prises alimentaires. D'ailleurs, l'absence de traitement antiémétique adjuvant à la chimiothérapie mène à ces inconforts gastro-intestinaux pour la majorité des sujets d'une population adulte (70 à 80%) [62]. Une autre étude identifia la greffe allogénique comme étant plus associée à la présence de nausées et de vomissements que la greffe autologue à cause du régime préparatoire différent et de la présence de TBI [63]. Un autre fait à considérer est la présence de GVHD avec atteinte digestive. Cette complication, propre à la greffe allogénique, se manifeste par de nombreux problèmes gastro-intestinaux incluant des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, l'altération du goût et l'anorexie, pouvant compromettre les apports [25, 34].

Les autres complications de la GCSH comme la mucosite et le SOS contribuent aussi à l'insuffisance des apports [35, 49]. Par exemple, la mucosite oropharyngée survient dans 90% des greffes et occasionne des douleurs à la bouche. L'inconfort se retrouve amplifié lors de la déglutition, diminuant ainsi les prises alimentaires [33, 64]. De plus, la médication antidouleur administrée pour atténuer ces symptômes altère aussi l'appétit. Les cas les plus sévères de mucosite présentent des lésions buccales et des symptômes gastro-intestinaux comme des crampes abdominales et des diarrhées. Ces désordres perdurent parfois jusqu'à plusieurs semaines après la GCSH et il en résulte notamment une perte d'appétit prolongée chez les enfants. En bref, la mucosite oropharyngée constitue donc un risque important de malnutrition durant et après le traitement [61, 65]

Un SOS sévère nuit également à la prise alimentaire de plusieurs façons. Premièrement, comme cette condition est très douloureuse, les patients sont soulagés par des analgésiques opiacés pouvant entraîner de la somnolence. En second lieu, la dysfonction hépatique engendre une accumulation d'ascite à tel point qu'elle peut venir compresser les organes internes dont ceux du système digestif, ce qui réduit la tolérance gastrique et digestive. Troisièmement, le traitement du SOS comprend une limitation des apports liquidiens, incluant ceux associés au

soutien nutritionnel en place (*per os*, entéral ou parentéral) [44, 66]. Cette complication de la greffe peut donc entraver la nutrition lors d'une atteinte sévère.

Outre ces complications, on considère que le contexte d'hospitalisation entourant la GCSH serait nuisible aux apports. À long terme, l'isolation en chambre et les restrictions alimentaires, qui sont des pratiques préventives répandues pour combattre les infections, expliqueraient en partie la diminution des prises alimentaires [35, 49]. Effectivement, une hospitalisation prolongée pour une GCSH affecte négativement les apports alimentaires *per os* [27, 65, 67]

2.2.2.2 Pertes excessives

Durant le protocole de la GCSH, plus de la moitié des patients présentent des diarrhées importantes [68]. Dans les 21 premiers jours après la greffe, les diarrhées résultent principalement des effets secondaires cytoréducteurs du traitement préparatoire, qui affectent les cellules de la muqueuse digestive. Cette atteinte mène à une EE diagnostiquée par une quantité supérieure à la normale d' α -antitrypsine dans les selles d'enfants après la greffe [57]. Les épisodes subséquents de diarrhées importantes proviennent soit d'une infection ou de la GVHD aiguë avec atteinte intestinale [33, 61]. Un traitement d'antibiotiques ou d'antiviraux intraveineux est rapidement initié afin d'éviter une septicémie possiblement fatale chez ces patients immunosupprimés. Dans le cas d'une GVHD intestinale, les manifestations digestives sont plus sévères car on observe des dommages majeurs aux cellules de la muqueuse tels que l'érosion des villosités, l'inflammation de tissus conjonctifs de l'épithélium intestinal (*lamina propria*), la destruction des cryptes et l'atrophie globale de la muqueuse [69], ce qui compromet l'intégrité fonctionnelle du système digestif. Cliniquement, la GVHD intestinale provoque des diarrhées dans 39% des cas et favorise une EE plus marquée en pédiatrie [68]. Dans de rares cas, cette complication pourrait également être associée à une atteinte pancréatique menant à de la stéatorrhée [70].

2.2.2.3 Résumé

Le traitement de la GCSH entraîne des apports insuffisants et des pertes excessives qui mènent à des séquelles nutritionnelles importantes. Une perte pondérale et musculaire ainsi que des carences nutritionnelles sont fréquemment observées, ce qui peut ultimement altérer la

croissance et le développement [25, 49, 57]. Plusieurs facteurs contribuent à cette problématique tels que les régimes préparatoires, les nombreux médicaments utilisés et les complications spécifiques à la greffe (infection, mucosite, GVHD et SOS).

3. Le zinc et la greffe de cellules souches hématopoïétiques

La phase aigüe de la greffe est caractérisée par des niveaux sériques altérés de certains oligoéléments, dont le zinc. La diminution du zinc sérique de même que la carence en zinc ont d'ailleurs été associées à un taux de mortalité plus élevé chez des patients adultes [53]. Chez les enfants, la situation est également problématique avec une prévalence de carence en zinc allant de 34 à 67% [52, 58]. Outre ses fonctions catalytiques, régulatrices et structurales, le zinc participe au fonctionnement du système immunitaire en modulant la réponse inflammatoire et en agissant surtout comme un facteur antioxydant dans les mécanismes de défense cellulaire contre le stress oxydatif [71]. De plus, son rôle fondamental dans la division cellulaire le rend crucial pour le processus de guérison tissulaire, l'hématopoïèse, la fonction intestinale et la croissance chez l'enfant. Une carence en zinc peut mener au retard de guérison des plaies, à des diarrhées, à l'altération du goût, à l'anorexie et au retard de croissance [15, 52, 72, 73]. Ces caractéristiques sont des complications communément observées lors d'une GCSH d'où l'importance d'étudier ce nutriment dans ce contexte.

3.1 Zinc et fonction hématopoïétique

3.1.1 Description et rôles du zinc

On retrouve dans la moelle osseuse ou le sang périphérique des cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui ont la capacité de se renouveler, de se différencier en cellules spécifiques et de mourir normalement par apoptose. Les cellules du sang proviennent de ce processus complexe que l'on nomme hématopoïèse. Le zinc exerce des fonctions régulatrices au niveau de l'hématopoïèse puisque certaines protéines impliquées dans ce processus, telles que le *Myeloid Zinc Finger-1* (MZF-1), le *Promyelocytic Leukemia Zinc Finger* (PLZF) et le *Growth Factor Independent 1* (GFi-1) sont caractérisées par la présence de doigts de zinc [74-76]. Ces protéines métallo-dépendantes agissent comme des facteurs de transcription. Par exemple, la présence du zinc stabilise la conformation protéique du MZF-1 nécessaire à

l'expression du Facteur de Croissance de Tissu Conjonctif (CCN2), une protéine importante pour les plaquettes [74]. D'un autre côté, le PLZF est fortement exprimé dans le noyau des cellules non différenciées durant l'érythropoïèse. L'expression du PLZF permet de contrôler la différenciation des progéniteurs myéloïdes et érythroïdes [75]. En ce qui concerne le GFi-1, il module la maturation des CSH, des neutrophiles et des lymphocytes. La forme GFi-1b, quant à elle, intervient plutôt dans la maturation des érythrocytes et des mégacaryocytes. Son expression est essentielle au fonctionnement normal de l'hématopoïèse car le GFi-1 limite la production excessive des cellules sanguines. De plus, comparativement à des souris contrôles, les rongeurs n'exprimant pas le GFi-1 (*GFi-1 Knockout*) présentent des altérations hématopoïétiques soit une diminution du décompte des progéniteurs lymphoïdes et des lymphocytes B dans la moelle osseuse ainsi qu'un nombre inférieur de marqueurs lymphocytaires comme les clusters de différenciation 4 et 8 (CD4+ et CD8+) dans le thymus [76].

3.1.2 Conséquences d'un manque de zinc durant la GCSH

3.1.2.1 Fonction hématopoïétique durant la GCSH

La GCSH permet de retrouver une moelle osseuse fonctionnelle, c'est-à-dire qui permet l'hématopoïèse. Lors d'une greffe allogénique, le procédé menant à la reprise de l'hématopoïèse peut toutefois être compliqué par des facteurs en lien avec la compatibilité des CSH provenant du donneur. En effet, pour éviter le rejet de la greffe ou la GVHD, on administre des médicaments immunosuppresseurs qui viennent ralentir la leucopoïèse surtout dans le but de limiter l'activation des lymphocytes T. D'autres conditions parallèles, comme la malnutrition protéino-énergétique (MPE) ou la carence en zinc, sont aussi connues pour affecter l'hématopoïèse. D'un côté, la MPE altère le nombre et les fonctions des cellules immunitaires entraînant une susceptibilité accrue aux infections secondaires [77]. D'un autre côté, les premiers travaux menés par Prasad *et al.* sur la déficience en zinc ont détecté chez de jeunes garçons en retard de croissance, une anémie et divers troubles immunologiques [78]. De plus, l'administration d'une alimentation privée de zinc durant 20 à 24 semaines à des hommes en santé a occasionné des désordres hématologiques et immunitaires mesurés notamment par une réduction des cellules T cytolytiques [79]. Plus spécifiquement, la carence en ce minéral semble modifier la composition du compartiment progéniteur de la moelle osseuse [80]. L'étude

animale de King *et al.* a documenté l'effet de l'alimentation sur l'hématopoïèse en modifiant le régime des souris pour engendrer un déficit calorique accompagné d'un statut adéquat en zinc (RZA), d'une carence en zinc sévère (SZD) ou modérée (MZD) [80]. Après 35 jours d'exposition à ces diètes, les populations cellulaires de la moelle osseuse des groupes expérimentaux ont été comparées à celles provenant du groupe de souris contrôles ayant reçu une diète normale (ZA). Premièrement, l'altération du statut en zinc a été noté par l'abaissement du zinc plasmatique seulement chez les animaux ayant consommé les diètes restreintes en ce minéral (MZD et SZD) ($p < 0,05$). Deuxièmement, la moelle osseuse des souris des groupes MZD et SZD, s'était appauvrie de 25% à 60% et de 50% à 70% en cellules des lignées érythroïde et lymphoïde, respectivement, alors que les autres cellules du compartiment myéloïde ont été favorisées par la carence en zinc ($p < 0,05$) [80]. En effet, la proportion de granulocytes dans la moelle est passée de 40% chez les souris ZA à 54% et 62% pour les souris MZD et SZD. De façon similaire, la proportion des monocytes a augmenté de 75% (MZD) et de 79% (SZD) comparativement aux souris contrôles [80].

En GCSH, la reprise de l'hématopoïèse constitue un marqueur d'évolution important, c'est la raison pour laquelle on considère le délai de la « prise » de la greffe. Ce délai représente les jours nécessaires au renouvellement des globules blancs suite à la greffe car il s'agit de la caractéristique la plus critique pour les patients compte tenu du risque infectieux associé [27]. La phase aiguë de la GCSH est également caractérisée par un abaissement plasmatique en zinc, mais, selon trois études pédiatriques, la carence en ce minéral n'influence pas ce délai de prise de la greffe [50, 52, 58]. Effectivement, l'étude de Papadopoulou *et al.* est particulièrement intéressante puisqu'elle montre un abaissement marqué du zinc plasmatique chez 67% des sujets pédiatriques. Le décompte de lymphocytes ($> 10^3$) a été employé comme marqueur de « prise » puisque la maturation de ces cellules est influencée par le zinc. Or, l'état de carence observé n'a pas modifié la durée de reprise de la lymphopoïèse [52]. L'étude d'Uckan *et al.* indique aussi des résultats similaires concernant la carence en zinc et son influence sur le temps de « prise » de la greffe, mais les auteurs n'ont pas mentionné le paramètre utilisé pour évaluer ce délai [58]. D'autre part, le nombre de neutrophiles ($> 5 \times 10^3$ cellules/ μ L) est aussi employé comme marqueur de la « prise » en clinique et auprès d'autres études [50, 81] car il a été démontré qu'une période plus courte de neutropénie diminue le risque infectieux [27]. Toutefois, la carence en zinc

semble peu interférer avec le décompte sanguin de neutrophiles [82]. En bref, l'impact de la carence en zinc sur la reprise de l'hématopoïèse semble peu déterminant. Par contre, les données associées à cette variable sont peu documentées dans la littérature.

3.2 Zinc et fonction immunitaire

3.2.1 Description générale

Le fondement de l'immunité innée est de défendre l'organisme contre les pathogènes. Ce système de défense inclut des cellules et des protéines qui agissent conjointement dans le but d'éliminer les agents nocifs. En première ligne, les cellules épithéliales contrôlent l'entrée en formant une barrière. Une atteinte envers celles-ci libère des substances comme l'interleukine-8 (IL-8) emmagasinées dans des vésicules, ce qui déclenche un processus d'inflammation. L'IL-8 appartient au groupe de cytokines nommées chimiokines et sa libération favorise l'afflux des cellules phagocytaires (neutrophiles et macrophages) vers le site d'infiltration. Une fois arrivés, les macrophages libèrent à leur tour l'interleukine-6 (IL-6) qui provoque notamment la fièvre et la synthèse de protéines inflammatoires comme la CRP tout en stimulant la croissance des neutrophiles dans la moelle osseuse [83]. Ces leucocytes possèdent aussi la capacité de détruire les pathogènes par phagocytose, un processus de défense non spécifique, mais qui participe au développement du système immunitaire acquis et permet la synthèse d'anticorps spécifiques comme les lymphocytes B [82]. Ce type de globules blancs défend l'organisme en s'attaquant aux cellules identifiées comme nuisibles ou reconnus comme tel. L'autre catégorie de lymphocytes, nommée cellules T ou lymphocytes T, participe aussi à l'immunité acquise lors de conditions chroniques comme l'infection virale chronique, les maladies auto-immunes et le cancer [84].

3.2.2 Rôles du zinc

3.2.2.1 Signalisation cellulaire

Le zinc est impliqué dans l'immunité en influençant les compétences de défense des globules blancs. La présence de certains pathogènes engendre des hausses ou des baisses de zinc intracellulaire dans les macrophages [82]. Ces variations de la concentration intracellulaire de zinc entraînent des actions bactéricides. Par exemple, l'augmentation de la concentration de ce

minéral stimule la synthèse de protéases zinc-dépendantes, appelées métalloprotéinases, qui mènent à la dégradation des membranes bactériennes pendant la phagocytose [85]. Inversement, une diminution délibérée de la concentration intracellulaire de zinc dans les macrophages est nuisible pour les pathogènes suite à leur englobement car cela vient limiter leur croissance et empêcher leur survie. Ces variations de concentration semblent dépendre du type de microorganismes rencontré.

3.2.2.2 Modulation de la réponse inflammatoire

La supplémentation en zinc module l'activation du facteur nucléaire *nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in β -cells* (NF- κ B), qui stimule à son tour l'action des lymphocytes T et des macrophages [82]. Ces cellules libèrent d'autres messagers comme l'IL-6 et le TNF- α impliqués dans les réactions inflammatoires et la défense de l'organisme. Le zinc joue donc un rôle pro-inflammatoire tout en permettant de contrôler l'intensité de la réponse. En effet, divers mécanismes de rétroaction négative nécessitent sa présence pour limiter les dommages cellulaires excessifs. De surcroît, son implication auprès de certaines enzymes antioxydants lui confère des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes protectrices [85]. Plus spécifiquement, il inhibe le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase (NADPH oxydase), une enzyme produisant des espèces réactives oxygénées (ROS) et il stimule l'activité d'enzymes antioxydants tels que le glutathion peroxydase (GSH-Px) et la SOD [71].

Lors d'une situation inflammatoire, une importante redistribution du zinc plasmatique s'observe qui peut mener à l'hypozincémie telle que celle observée lors de la réponse de phase aiguë (RPA) [83]. Cette redistribution est causée par deux phénomènes. D'une part, certaines cellules du système immunitaire viennent capter et emprisonner le zinc, limitant ainsi sa disponibilité à la croissance et la survie des pathogènes tout en favorisant leur phagocytose [82]. D'autre part, la présence de la cytokine pro-inflammatoire IL-6 favorise la perméabilité vasculaire, ce qui engendre l'efflux extravasculaire de l'albumine, le principal transporteur plasmatique du zinc. De plus, cette cytokine stimule la synthèse des MT de l'intestin et du foie, ce qui favorise la séquestration cellulaire du zinc. D'ailleurs, l'IL-6 active le Zip14 un transporteur hépatique favorisant l'entrée du zinc dans cet organe [82, 86].

3.2.3 Conséquences d'un manque de zinc durant la GCSH

3.2.3.1 Complications immunitaires de la GCSH

3.2.3.1.1 Complications infectieuses

Il est reconnu que les individus présentant une déficience en zinc constituent un groupe à risque d'infections. D'ailleurs, la supplémentation orale en ce minéral parvient à réduire l'incidence ou la durée des infections chez les enfants sujets à des problèmes pulmonaires et intestinaux [85, 87]. Durant la GCSH, une simple infection peut mener à un choc septique mortel en raison de l'altération de la défense immunitaire. La durée de l'état précaire (période de neutropénie) des patients constitue un facteur de risque quant à la réussite du traitement [29]. Dans une étude prospective ayant documenté le statut nutritionnel en zinc de 28 enfants durant la phase aiguë de la GCSH, le nombre et la durée des épisodes fébriles étaient augmentés chez les enfants déficients en zinc comparativement aux enfants ayant un statut en zinc adéquat. Ces épisodes étaient davantage corrélés à la présence d'une infection bactérienne ($p=0,05$) [52]. Une étude plus récente au protocole similaire n'a pas corroboré cette prévalence plus élevée d'infections lors d'un statut altéré en zinc [58]. Uckan *et al.* ont dénombré prospectivement les complications cliniques de la GCSH de 35 enfants jusqu'à 100 jours après la greffe en parallèle avec l'évolution du zinc plasmatique. L'analyse comparative du taux d'infection en fonction du statut nutritionnel en zinc (déficient vs adéquat) indique une occurrence similaire dans les deux groupes (17% vs 9%). Cette opposition entre ces études pourrait s'expliquer par une analyse statistique différente des données. L'étude de Papadopoulou *et al.* a évalué les effets d'une carence en zinc selon le statut du prélèvement. En d'autres mots, pour chaque prélèvement (carencé ou normal), la présence de diarrhée ou d'un état fébrile a été compilée. De manière différente, Uckan *et al.* ont classifié les individus selon leur statut en zinc durant l'intervention (adéquat ou déficient). Chez des adultes, Antila *et al.* ont étudié prospectivement 13 sujets adultes traités par une GCSH allogénique dans le but d'évaluer l'impact de certains paramètres biochimiques, dont le zinc plasmatique, sur le développement de complications liées à l'intervention. À l'admission, la concentration plasmatique moyenne en zinc des individus montrait un état de déficience. Au terme de l'étude, la mortalité observée fut importante (46%) et surtout de nature infectieuse. D'ailleurs, une tendance a été identifiée chez les patients décédés

puisqu'ils présentaient une moyenne de taux plasmatique en zinc plus faible deux semaines après la greffe [53].

Dans un contexte hospitalier de soins critiques, l'abaissement du niveau plasmatique en zinc a été corrélé à la sévérité de l'infection utilisée comme indicateur de mortalité [88, 89]. Cette observation s'explique, entre autres, par la RPA présente durant une infection ou un trauma entraînant la réduction du niveau plasmatique de zinc. De plus, les patients atteints d'une infection particulièrement sévère montrent une homéostasie du zinc altérée. En effet, ces patients présentent une altération systémique majeure associée au choc septique, ce qui abaisse davantage la concentration plasmatique de zinc. Finalement, l'activation d'un transporteur de zinc stimulant l'influx de ce minéral dans les monocytes a été spécifiquement mesurée chez ces patients. L'origine de l'abaissement accru de la zincémie demeure toutefois nébuleuse selon les auteurs : est-ce un processus normal de compensation survenant lors d'une infection majeure ou survient-il suite à un statut précaire en zinc avant l'infection ? [88].

D'un autre côté, des études plus récentes en pédiatrie rapportent l'importance de la récupération thymique après la GCSH. Le thymus participerait au développement des lymphocytes T, un facteur influençant le risque infectieux lors du protocole de greffe [90, 91]. L'activité des cellules T est régulée par la thymuline, une hormone sécrétée par le thymus et dépendante du zinc. Ainsi, lors d'une déficience en zinc chez l'homme, le taux sérique de thymuline s'abaisse et les ratios de lymphocytes T deviennent perturbés. Or, ces ratios sont rapidement normalisés après une supplémentation en ce minéral [84]. Sur la base de ces observations, le statut en zinc pourrait potentiellement influencer ce marqueur pronostique, mais aucune étude n'a encore exploré cet aspect.

3.2.3.1.2 Complications inflammatoires

Les complications aiguës de la GCSH comme la mucosite, la GVHD et le SOS provoquent à leur tour, un déséquilibre dans les concentrations de protéines et de cytokines inflammatoires [33, 92]. Par exemple, le facteur de transcription NF- κ B s'active des suites de la destruction de la muqueuse intestinale causée par l'augmentation du stress oxydatif lié au conditionnement, ce qui favorise la production de l'IL-6 et du TNF- α . Ces cytokines engendrent à leur tour des dommages tissulaires plus importants tels que l'ulcération et mènent à la mucosite [33]. Par ailleurs, lors d'une greffe allogénique, une surexpression de l'IL-6 et du TNF- α serait

susceptible de déclencher l'activation des lymphocytes T du donneur et de contribuer au développement de la GVHD [32, 70]. Ce processus peut être précipité lors de la réduction des immunosuppresseurs générant une réaction immunitaire des cellules du donneur envers l'hôte. En effet, la phase initiale de la GVHD est caractérisée par une production incontrôlée des cytokines inflammatoires [29]. De plus, l'élévation importante de marqueurs d'inflammation comme la CRP, l'IL-6 et la procalcitonine (PCT) dénote la présence de complications liées à la greffe [92]. De par ses rôles immunomodulateurs, un manque de zinc pourrait contribuer au développement de ces complications aiguës.

Quelques études ont documenté le statut en zinc en lien avec la prévalence de GVHD [53, 58, 93]. Tout d'abord, Hadjibabaie *et al.* ont évalué prospectivement la concentration plasmatique de zinc et son évolution durant 4 semaines chez 55 adultes soumis à une GCSH allogénique. Les auteurs ont observé qu'au jour 10 du suivi, la prévalence de GVHD aiguë variait selon le statut nutritionnel en zinc. En effet, tous les sujets (4/4) présentant un taux plasmatique abaissé à cette journée précise ont développé cette complication alors qu'elle est survenue chez seulement 21% de ceux ayant un taux adéquat (10/51) [93]. En pédiatrie, seuls Uckan *et al.* ont rapporté l'impact potentiel d'un statut altéré en zinc sur la mucosite (durée, intensité) ou la GVHD (prévalence) mais les résultats obtenus furent non significatifs d'un point de vue statistique. En somme, durant la GCSH, les effets d'un statut en zinc altéré sur la modulation de l'inflammation demeurent peu explorés et difficiles à interpréter. Le contexte inflammatoire aigu de ce protocole engendre de nombreux dérèglements métaboliques et systémiques d'origine multifactorielle.

3.3 Zinc et système digestif

3.3.1 Description générale

3.3.1.1 Fonction gustative

Le zinc est impliqué dans la perception du goût par le biais de la gustine, une enzyme de la famille des anhydrases carboniques (AC) qui est sécrétée par les glandes parotides [94]. Cette protéine participe au maintien de l'aspect fongiforme des papilles gustatives et elle possède plusieurs sites de liaison de zinc. La gustine ou l'AC-VI est d'ailleurs la protéine la plus riche en zinc de la salive humaine [95]. La salive de sujets souffrant d'hypoguesie présente une

proportion de gustine réduite à 20% de la quantité normalement observée. La supplémentation en zinc parvient à améliorer la perception gustative, à normaliser la concentration en zinc de la salive et à restaurer la structure des papilles gustatives chez des patients au prise avec un tel problème de goût [96].

3.3.1.2 Fonction intestinale

Les cellules de l'intestin se renouvellent rapidement et ce processus requiert la présence de zinc en raison de son rôle dans la réplication cellulaire et la synthèse protéique [15]. Ce minéral participe donc au maintien de l'intégrité et au fonctionnement de la muqueuse intestinale [7].

3.3.2 Conséquences d'un manque de zinc durant la GCSH

3.3.2.1 Complications générales lors de la GCSH

3.3.2.1.1 Complications orales

Des traitements intenses de chimiothérapie et de radiothérapie ciblant la tête et le cou ont pour conséquence de réduire la capacité des patients à s'alimenter [36, 60, 97]. Les complications orales touchent 30 à 100% des enfants durant le traitement antinéoplasique en plus de subsister plus longtemps et d'être plus sévères que chez l'adulte [98]. D'ailleurs, près de 80% des enfants présenteraient l'un des symptômes suivants en GCSH : mucosite buccale, dysgueusie ou xérostomie et corollairement, celles-ci prolongeraient la durée d'hospitalisation et augmenteraient le coût des soins [99]. D'un autre côté, l'hypozincémie est fréquemment accompagnée d'un trouble de l'appétit amorcé par une dysgueusie [15, 100, 101]. Un goût perturbé nuit à la qualité de vie et à l'état nutritionnel, car on l'associe à la perte de poids et à la réduction du sentiment de bien-être [99, 102]. Selon une revue Cochrane, l'efficacité d'une supplémentation orale en zinc pour améliorer la perception du goût a été démontrée autant chez des patients hypozincémiques que chez ceux ayant une hypoguesie idiopathique [102]. Par contre, cet effet bénéfique semble mitigé chez des patients soumis à de la chimiothérapie [99]. En pédiatrie, malgré l'importance de la dysgueusie, de la prévalence élevée d'une déficience en zinc et de son rôle dans la perception du goût, aucune étude n'a encore évalué cette association durant la GCSH.

3.3.2.1.2 Atteinte des muqueuses digestives

Tel que mentionné précédemment, une atteinte des muqueuses est très fréquente durant la GCSH à cause du régime préparatoire et de la réponse inflammatoire incontrôlée [37]. Cliniquement, on observe des diarrhées pouvant même être sanglantes lors de GVHD. Chez la plupart des enfants (91%), le régime préparatoire de GCSH occasionne une perméabilité intestinale accrue tel que déterminé par des taux d'alpha-antitrypsine anormalement élevés dans les selles [68]. La présence de diarrhées chez ces sujets a été associée à un abaissement marqué de la concentration plasmatique moyenne en zinc après la greffe ($p < 0,001$) [52]. La carence en zinc pourrait survenir en raison des dommages à la muqueuse puisqu'ils engendrent des pertes intestinales excessives et de la malabsorption [52, 103]. Ainsi, un cercle vicieux s'installe car une telle carence nuit à la régénération intestinale en retardant le processus de guérison, favorisant du coup les diarrhées et des pertes excessives de ce minéral [104]. Étant donné cette atteinte des muqueuses, l'évolution plasmatique du zinc chez des enfants soumis à un soutien nutritionnel différent (parentéral ou entéral) a été comparé [50]. On observe un abaissement des concentrations moyennes après la greffe dans les deux groupes de soutien nutritionnel. Ceci est un résultat intéressant car l'alimentation parentérale (AP) est employée dans le but de contourner le système digestif défectueux en procurant par voie intraveineuse les nutriments essentiels aux patients incluant le zinc. Malgré cet apport intraveineux, les sujets recevant de l'AP présentaient un taux plasmatique moyen post-greffe significativement abaissé. Ceci suggère l'implication de facteurs autres que la malabsorption dans l'altération des taux. D'ailleurs, les auteurs ont observé dans ce groupe un plus grand nombre ($p = 0,0003$) et de plus longs ($p = 0,03$) épisodes de diarrhées comparé aux enfants ayant reçu une alimentation entérale (AE) [50]. La présence de cette mucosite importante dans le groupe ayant reçu de l'AP constitue un facteur confondant qui pourrait également expliquer ces résultats. D'un autre côté, l'étude de Nannya *et al.*, impliquant 15 adultes sous protocole de GCSH, a aussi rapporté un abaissement marqué de la concentration plasmatique en zinc selon la présence de diarrhées, mais à J+28 seulement ($p < 0,05$) [72]. À l'opposé, Uckan *et al.* ont rapporté un nombre d'épisodes de diarrhées similaires peu importe le statut nutritionnel en zinc (déficient ou adéquat) d'enfants sous protocole de GCSH. En bref, la GCSH amène une atteinte des muqueuses qui revêt différentes formes soit la mucosite, les diarrhées et la GVHD. On relie cette atteinte au régime préparatoire, à la réponse inflammatoire et immunitaire incontrôlée ou à la présence d'infections [27, 49]. De plus, la présence de

diarrhées pourrait favoriser une altération du statut en zinc [52]. Cependant, peu d'études en GCSH ont évalué l'impact négatif d'un état de carence en zinc sur la durée, la sévérité et la prévalence de la mucosite, des diarrhées et de la GVHD. En effet, le manque de zinc pourrait aggraver ou prolonger ces atteintes car il nuit à la guérison et au renouvellement cellulaire de la muqueuse intestinale [7].

3.4 Zinc et croissance

3.4.1 Description générale

La croissance est un processus physiologique caractérisé par la réplication et l'hyperplasie cellulaire. On associe des troubles de croissance à la déficience en zinc chez l'humain depuis les années 60 [1]. La carence fut tout d'abord identifiée chez des populations présentant cette complication clinique (retard de croissance, nanisme, etc.) puis chez des sujets souffrant de certaines pathologies. Des études de supplémentation en zinc ont ensuite confirmé son rôle à ce niveau puisque l'administration de zinc améliora la croissance auprès de certains patients [105]. Depuis, on reconnaît plusieurs mécanismes cellulaires et hormonaux essentiels à la croissance qui sont modulés par cet élément trace [1, 101, 105, 106].

3.4.1.1 Rôles du zinc

3.4.1.1.1 Influence cellulaire et hormonale

Le zinc possède la capacité de se lier à l'ADN et d'induire la synthèse de protéines durant la phase de division cellulaire, ce qui permet la prolifération et l'hyperplasie des cellules [101]. De plus, il permet la synthèse de l'hormone de croissance (GH) et la libération de *l'insulin growth factor-1* (IGF-1), deux médiateurs de croissance. En effet, la GH est reconnue comme une hormone anabolisante qui permet notamment la synthèse des protéines, la mobilisation des acides gras et l'élévation de la glycémie. D'ailleurs, les concentrations circulantes de GH sont élevées lors de la petite enfance et à l'adolescence, deux périodes clés du développement [107]. L'IGF-1, quant à lui, participe à la croissance longitudinale des os [101]. Afin qu'il y ait une libération normale de ces médiateurs, il est nécessaire d'avoir une concentration minimale en zinc dans l'hypophyse et l'hypothalamus. Ces deux glandes participent à la régulation et à la

synthèse de GH et régulent le niveau circulant de l'IGF-1. De plus, le zinc influence l'expression des récepteurs de GH au foie permettant ensuite la synthèse de l'IGF-1[101].

3.4.1.1.2 Influence sur la croissance linéaire

Selon une méta-analyse d'essais cliniques randomisés regroupant 33 études et 2637 sujets, une supplémentation en zinc durant un minimum de 8 semaines favorise la croissance dans une population hétérogène constituée d'enfants sans maladie chronique et âgés de moins de 12 ans [108]. Les enfants supplémentés ont vu leur taille augmenter significativement de 0,350 score Z (IC 95% ; 0,189 - 0,511; $p < 0,0001$) comparativement aux enfants ayant reçu le placebo. L'effet de l'intervention sur l'accroissement linéaire de la taille dépendait du ratio initial de la taille pour l'âge (T/A). En effet, l'impact de la supplémentation était supérieur chez les enfants âgés d'au moins 6 mois et présentant un faible ratio T/A ($< -1,53$ score Z) ($p = 0,003$) [108].

3.4.2 Conséquences d'un manque de zinc lors de la GCSH

3.4.2.1 Conséquences de la greffe sur la croissance

Statut nutritionnel précaire

Chez les enfants et les adolescents, une croissance sous-optimale constitue un problème connu suite à la GCSH [109]. Durant ces étapes de la vie, le corps nécessite de grandes quantités de nutriments et d'énergie. Toutes atteintes métaboliques engendrant une élévation supplémentaire de ces besoins constituent un risque pouvant nuire au développement normal. Ainsi, durant la GCSH, plusieurs perturbations systémiques liées notamment au régime préparatoire occasionnent un stress et augmentent le métabolisme basal. De plus, les complications (infection, mucosite, GVHD, SOS, etc.) limitent les apports nutritionnels et/ou accroissent les pertes [48]. En réalité, ces nombreuses manifestations gastro-intestinales entravent le rôle du soutien nutritionnel, un moyen employé pour pallier aux problèmes d'apports [110-113]. Ainsi, l'adéquation des besoins nutritionnels constitue un défi majeur lors de la GCSH [114, 115] et en pédiatrie, une altération du statut nutritionnel nuit à la croissance optimale des patients [48, 67]. Bien que la carence en ce minéral, même marginale, entraîne un impact négatif sur la croissance au sein de différentes populations [20, 22, 105, 108, 116],

aucune étude n'a encore investigué l'association entre le statut nutritionnel en zinc et les troubles de croissance dans le contexte de GCSH.

Désordres hormonaux

D'un autre côté, on explique également la croissance inadéquate après la greffe par une insuffisance endocrinienne menant à certains déficits hormonaux comme l'altération des concentrations d'hormones de croissance (GH ou IGF-1), l'hypothyroïdie et l'hypogonadisme [117, 118]. La prédisposition à l'insuffisance endocrinienne post-GCSH est associée à différents facteurs de risques comme l'âge, le type de régime préparatoire et l'exposition à la TBI, la prise de corticostéroïdes ainsi que la GVHD [118-122]. L'insuffisance en GH, quant à elle, peut toucher jusqu'à 85% des patients leucémiques en GCSH après une seule exposition à la radiothérapie [119, 120]. Un manque de GH occasionne une réduction du taux de croissance ainsi qu'une altération de la maturation des os, soit une autre complication observée en post-greffe. La thérapie de remplacement hormonal existe et chez ces patients, les résultats s'avèrent prometteurs lors d'une prise en charge adéquate. Par contre, elle reste peu employée en raison d'un impact plutôt faible sur la taille finale, de la littérature limitée et du risque de complications secondaires comme l'hypothyroïdie ou son potentiel carcinogène [118, 120]. De plus, la grande majorité des enfants traités en GCSH rencontrent des problèmes gonadiques dont l'atteinte varie selon le sexe, l'âge et le régime préparatoire [109]. Une insuffisance gonadique restreint la vélocité de croissance normalement observée durant la puberté puisque les hormones sexuelles stimulent la production de GH. En somme, l'immaturation du système reproducteur, l'infertilité et le retard de croissance sont observés. De la même façon que pour l'insuffisance en GH, la thérapie de remplacement hormonal est efficace pour certains aspects comme la croissance et la maturité sexuelle mais la fonction reproductive reste souvent dérégulée [119]. Bien que quelques études en pédiatrie durant la GCSH ont documenté la déficience en zinc [50, 52, 58], les concentrations circulantes de GH et d'IGF-1 n'ont pas été mesurées en parallèle malgré l'influence de ce minéral sur ces hormones. En effet, la déficience en zinc provoque chez l'humain, comme chez l'animal, une réduction du niveau circulant de la GH [101]. De plus, la supplémentation en zinc durant 1 an chez 13 enfants sans maladie apparente présentant un retard de croissance et une déficience en zinc diagnostiquée par une concentration capillaire faible, a permis d'élever la concentration circulante de GH, d'IGF-1, de testostérone et du coup, d'améliorer leur taux de croissance [123]. En résumé, la GCSH altère le statut nutritionnel en

zinc dans la phase aigüe et entraîne un trouble de croissance à long terme. Malgré l'impact négatif d'une carence en zinc sur la croissance et sur certaines hormones, aucune étude n'a évalué ce lien durant la GCSH.

3.5 Zinc et santé osseuse

3.5.1 Description générale

3.5.1.1 Constituant de l'os

L'os humain renferme en moyenne de 50 à 260 mg de zinc/kg d'os[124]. Ce minéral est considéré comme une composante squelettique essentielle assurant la solidité des os. On le mesure parfois pour évaluer la minéralisation osseuse [125]. Une bonne minéralisation des os durant l'enfance et l'adolescence permettrait de protéger ou de ralentir la perte de densité osseuse à l'âge adulte, un phénomène pouvant mener à l'ostéoporose [126].

3.5.1.2 Rôle cellulaire dans la formation osseuse

Le zinc participe à la formation et la minéralisation osseuse de plusieurs façons. D'abord, il stimule la synthèse et l'action de certaines hormones de croissance impliquées dans la maturation des os dont l'IGF-1 qui stimule la prolifération et la différenciation des ostéoblastes, les cellules responsables de la formation osseuse [101, 127]. De plus, la phosphatase alcaline (PAL), une enzyme produite par les ostéoblastes, comprend 4 atomes de zinc nécessaires à son activité [12]. Cet enzyme permet la libération d'une molécule de phosphore et favorise le dépôt de calcium, ce qui ultimement assure la minéralisation des os. *In vitro*, la culture de calotte crânienne (calvaria) de souris dans un milieu renfermant une concentration physiologique de zinc favorise l'incorporation cellulaire de ce minéral, un meilleur contenu en calcium et en collagène ainsi que l'activité de la PAL [128]. Finalement, le zinc participe à la régulation de la calcémie en influençant l'activité de la parathormone (PTH) et de la vitamine D [127].

D'un autre côté, l'évaluation de la formation osseuse selon différents paramètres biochimiques est liée à des variations du statut en zinc [128]. La consommation d'un aliment enrichi en zinc (3,6 mg DIE) par des hommes et des femmes âgées et en santé a occasionné une élévation de la phosphatase alcaline sérique et de l'ostéocalcine carboxylée. Les taux de ces biomarqueurs de formation osseuse se retrouvent significativement augmentés après 8 semaines

de traitement comparé au groupe contrôle (0,8 mg DIE) [129]. En pédiatrie, une étude observationnelle prospective réalisée auprès de jeunes filles durant la puberté rapporte un lien entre la concentration plasmatique en ce minéral et le développement des os. En effet, deux ans après les mesures initiales, le taux plasmatique en zinc était corrélé avec l'accroissement de la densité minérale osseuse (DMO) ($p=0,049$) [127]. Une étude animale montre des effets bénéfiques du zinc sur la formation osseuse chez les nouveaux nés. Une séquence d'injection de quatre doses identiques de zinc (2,0mg/100g) administrées à 24h d'intervalles chez la femelle allaitante mène à une élévation significative du contenu osseux en zinc, en calcium et de la phosphatase alcaline à 7 et 14 jours de vie chez les souriceaux [130]. En revanche, les études cliniques interventionnelles chez l'homme sont peu nombreuses et concluantes à ce sujet [127].

D'autre part, certaines observations pointent vers l'importance du zinc pour l'os durant les phases de croissance et de développement, car elles sont caractérisées par un accroissement du taux d'incorporation du zinc au niveau de l'os [105]. Une étude longitudinale a suivi 52 enfants entre l'âge de 6 mois à 8 ans, dans le but de déterminer les facteurs alimentaires influençant certains indicateurs de santé osseuse. Suite à l'analyse de 9 journaux alimentaires effectués durant cette période, les auteurs ont démontré une association positive entre la consommation en zinc et le contenu minéral osseux (CMO) mesuré à 8 ans ($r=0,34$, $p=0,05$) [125]. Dans une population d'hommes, les sujets souffrant d'ostéoporose ($n=40$) ont présenté des apports ($p=0,01$) et une concentration plasmatique en zinc ($p=0,049$) significativement abaissés par rapport aux valeurs obtenues auprès d'une cohorte d'hommes sans maladie osseuse ($n=258$) [131].

3.5.2 Conséquences d'un manque de zinc durant la GCSH

3.5.2.1 Complications osseuses de la greffe

Les complications osseuses comme l'ostéopénie, l'ostéoporose et l'ostéonécrose touchent plusieurs survivants du cancer [109]. L'allogreffe amplifie significativement le risque (6,8%) comparativement à l'administration de chimiothérapie seulement (1,8%). Plus spécifiquement, suite à la GCSH, on rapporte une prévalence allant de 25% d'ostéoporose à 50% d'ostéopénie [122]. L'insuffisance gonadique, l'usage de corticothérapie, la carence en

vitamine D et les apports sous-optimaux de calcium sont des facteurs étiologiques des complications osseuses post-GCSH [109, 122].

Suite à la GCSH, on observe une diminution de la DMO [132]. Dans une étude prospective regroupant 49 enfants, une augmentation des prévalences d'ostéoporose (de 16% à 26%) et d'ostéopénie (de 18% à 33%) ont été documentées 6 mois après la GCSH. Au départ, la moyenne de DMO du rachis lombaire montrait une tendance plus faible que la moyenne populationnelle de référence ($p=0,05$). Par la suite, cette DMO a diminué de façon importante 6 mois ($n=27$, $p=0,004$) et 1 an ($n=21$, $p=0,022$) suivant la greffe. De plus, la comparaison des scores de Z de DMO des patients selon les données de la population générale a démontré un abaissement significatif obtenus 6 mois ($p=0,002$) et 1 an ($p=0,01$) après la GCSH [133]. L'hypothèse explicative d'une résorption osseuse accrue n'a pas été démontrée dans cette étude et la formation osseuse n'a pas non plus été évaluée en parallèle. Les auteurs ont également évalué la teneur en calcium, en phosphore et en magnésium des os de même que la consommation en calcium et en vitamine D et le statut nutritionnel en vitamine D. Toutefois, ces variables n'expliquèrent pas la perte de DMO après la greffe [132, 133].

En somme, la GCSH engendre une réduction rapide de la DMO. À long terme, la survenue de maladies osseuses constitue une complication majeure. Le zinc influence le métabolisme osseux puisque la déficience provoque un problème de calcification de ces tissus et nuit à la prolifération du cartilage [101]. D'autres recherches, menées chez des sujets humains et primates en présence d'une carence en ce minéral, font ressortir un retard de croissance, des troubles de minéralisation osseuse et des taux abaissés de PAL [101, 106]. Lors de la GCSH, les résultats de corrélation entre l'abaissement plasmatique en zinc et la réduction de la PAL sont mitigés [52, 58]. Certains auteurs ont précisé que l'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse ou pathologique favorisait l'altération des taux de PAL lors du protocole de GCSH, ce qui pouvait biaiser l'interprétation de ce paramètre [58]. Bref, malgré l'implication du zinc dans la formation osseuse et les effets rapportés de sa carence sur l'os, aucune étude en GCSH n'a encore investigué le lien entre le statut nutritionnel en zinc et la santé osseuse.

3.6 Taux plasmatique en zinc et GCSH

3.6.1 Description générale du contexte

On dénombre seulement quelques études ayant étudié l'évolution des concentrations plasmatiques en oligoéléments chez les patients soumis à une GCSH. Au cours des années 90, une documentation de l'effet intensif du conditionnement associé à la greffe a été effectuée. Ces études ont inclus plusieurs composantes nutritionnelles ainsi que la prévalence des séquelles et des manifestations digestives menant à la malabsorption. Déjà, une altération du statut nutritionnel en ces minéraux était reconnue chez des sujets atteints de leucémie ou de lymphome traités par chimiothérapie et radiothérapie [53]. Afin de suivre la progression de l'état nutritionnel parallèlement aux complications cliniques aiguës de la GCSH, les dosages plasmatiques ont été généralement réalisés selon une séquence bien définie. Ainsi, un prélèvement était fait au jour de la greffe alors considéré comme le « J0 ». Un premier prélèvement était effectué avant la greffe suite à la phase de conditionnement dans le but de documenter son impact. Puis, une quantité variable d'analyses était effectuée après la greffe environ 1 fois par semaine, afin de suivre l'évolution du statut nutritionnel pendant la phase aiguë d'une durée d'environ 40 jours.

3.6.2 Prévalence de carence et évolution plasmatique du zinc

Antila *et al.* ont investigué l'évolution du zinc plasmatique chez 13 patients adultes ayant subi une greffe allogénique pour une maladie maligne. Dans cette étude prospective, le taux initial de zinc plasmatique était anormalement bas (9,5 $\mu\text{mol/L}$) avant la greffe (J-7). Le taux de mortalité étant important (46%), les auteurs ont mentionné une tendance associant la mortalité des patients à des taux plus faibles de zinc après la greffe (données non dévoilées) [53]. Cette association n'a pas été rapportée ailleurs. Après la greffe (J0), les taux mesurés ont été supérieurs à la normale jusqu'à J+30. Cette normalisation a été expliquée par l'effet catabolique secondaire au traitement antinéoplasique qui a créé des dommages cellulaires et libéré le zinc dans le sang [53]. En revanche, le catabolisme n'a pas été évalué dans cette étude, ni dans aucune autre se rapportant à l'évaluation du statut en zinc. Par ailleurs, les autres études présentant un protocole similaire ont plutôt montré une concentration plasmatique moyenne normale du zinc en

prégreffe et une diminution après le J0 dont les causes semblent multifactorielles [50, 52, 58, 72, 93]. Par exemple, trois études pédiatriques prospectives, incluant respectivement 28, 34 et 35 patients, ont montré une réduction significative du taux plasmatique moyen de ce minéral après la greffe en comparaison avec celui mesuré en pré-greffe ($p < 0,05$) [50, 52, 58]. Par contre, cette valeur moyenne après la greffe a été calculée à partir des concentrations minimales de zinc enregistrées chez chaque patient, et ce, peu importe le jour de collecte. Il s'agit d'un biais d'interprétation puisque l'indépendance des données associée au jour de collecte n'a pas été respectée. Lorsque les comparaisons de moyenne sont effectuées par test de T apparié en fonction des jours, des baisses significatives à J+7 et J+10 ont été identifiées [58]. Dans une autre étude adulte incluant 15 sujets, des concentrations moyennes sous le seuil critique de 9,9 $\mu\text{mol/L}$ à J+14 (9,2 $\mu\text{mol/L}$) et à J+21 (9,6 $\mu\text{mol/L}$) ont plutôt été observées [72].

L'état de carence en zinc est prévalent après la GCSH. Ainsi, 67% des enfants recrutés dans l'étude de Papadopoulou *et al.* ont présenté une concentration plasmatique de ce minéral en postgreffe sous le seuil de déficience établi à 11 $\mu\text{mol/L}$. D'un autre côté, Uckan *et al.* ont mis en évidence une prévalence de 34%, mais selon un seuil de carence plus faible soit de 9,9 $\mu\text{mol/L}$ [58]. L'emploi de différentes valeurs seuil qui semblent dépendre de l'état de jeûne ou non, explique peut-être ces discordances dans les prévalences de carence en zinc rapportées durant la GCSH pédiatrique. Par ailleurs, l'étude d'Uckan *et al.* a aussi investigué l'évolution plasmatique du zinc jusqu'à 100 jours après la greffe et les auteurs ont montré que la plupart des épisodes de carence (9/12) survenaient lors des 30 premiers jours suivant la greffe [58]. Finalement, une autre étude prospective incluant 55 patients adultes a évalué la prévalence de la carence en zinc pré-GCSH et jusqu'à 100 jours post-greffe selon un seuil de normalité de 10,7 $\mu\text{mol/L}$ [93]. Dans cette étude, un état de carence en zinc était présent chez certains patients à différents jours de prélèvement sauf J0 et J+100.

3.6.3 Facteurs caractéristiques de l'altération du statut en zinc

En pédiatrie, l'âge semble être une caractéristique importante de l'évolution du statut nutritionnel en zinc durant la GCSH [52, 58]. Deux études ont rapporté un âge moyen inférieur chez le groupe d'enfant présentant un statut altéré en ce minéral ($p < 0,05$) [52, 58]. Toutefois, Papadopoulou *et al.* et Uckan *et al.* n'ont pas identifié un âge seuil associé à un risque supérieur

de carence en zinc. Une tendance entre le diagnostic et la prévalence de la carence a également été montrée. En effet, les patients traités pour une maladie maligne se retrouvent en proportion plus nombreuse dans le groupe carencé (66%) que dans celui adéquat (43%) ($p < 0,05$) [58].

3.6.4 Valeurs biochimiques en lien avec le statut en zinc

Étant donné le rôle de l'albumine comme transporteur plasmatique du zinc, ce paramètre a été évalué en parallèle dans deux études mais aucune corrélation significative n'a été détectée avec le taux de zinc plasmatique [52, 53]. D'un autre côté, le lien possible avec le niveau d'activité de la PAL a aussi été investigué et une corrélation positive entre les taux plasmatiques de zinc et de PAL ($r=0,47$, $p < 0,001$) a été démontrée [52]. Dans cette étude, la moyenne de PAL était plus faible chez les patients au statut nutritionnel en zinc altéré ($p=0,001$) comparativement aux sujets sans carence. À l'inverse, Hadjibabaie *et al.* n'ont pas trouvé de corrélation entre le zinc plasmatique et la PAL. Une autre étude a avancé une baisse significative ($p < 0,001$) des valeurs de PAL à J+10 et à J+15 comparativement à la moyenne initiale mesurée en prégreffe [58]. Par contre, ces auteurs n'ont pas observé de corrélation entre le taux plasmatique en zinc et celui de la PAL selon le jour de prélèvement. Finalement, les études ayant décrit l'évolution plasmatique du zinc jusqu'à 100 jours post-greffe ont également montré une augmentation de la PAL supérieure au taux initial lors de cette période [58, 93]. Cet accroissement de la PAL a été expliqué par l'atteinte hépatique, médicamenteuse ou pathologique, ce qui nuit directement à l'interprétation de ce paramètre durant la GCSH.

3.6.5 Impact du soutien nutritionnel sur le statut en zinc

Le soutien nutritionnel constitue un enjeu important dans un contexte de GCSH. Tout d'abord, un mauvais état nutritionnel mène à un mauvais pronostic du traitement [27]. Ensuite, le stress métabolique intense engendré par le régime préparatoire augmente les besoins tandis que ses effets secondaires bouleversent le système digestif en limitant les apports et/ou en favorisant les pertes. Ainsi, la malnutrition s'installe rapidement en post-greffe à un moment où les sujets deviennent particulièrement vulnérables aux infections. Puisque l'alimentation normale se trouve compromise, un soutien nutritionnel de nature entérale (AE) par l'emploi d'une sonde ou parentérale (AP) passant par les voies intraveineuses en place, durant l'intervention est employé couramment. Malgré ces précautions, le maintien du statut

nutritionnel et la prévention des carences demeurent des défis auprès de cette population [134]. C'est pourquoi certains auteurs décidèrent d'évaluer l'efficacité du soutien nutritionnel selon le type (AE vs AP) et d'observer l'évolution de paramètres tels le niveau de zinc plasmatique.

Dans une étude prospective suivant 39 enfants âgés en moyenne de 8,1 ans, l'impact du support alimentaire entéral (n=20) et parentéral (n=19) sur différents paramètres nutritionnels a été évalué. À l'admission, le type de soutien a été déterminé de façon non-randomisée; il dépendait plutôt de l'état des patients. En présence d'une mucosite orale, l'AP était initiée. La concentration plasmatique en zinc des patients a ensuite été mesurée une fois par semaine et comparée à la concentration prégreffe. Au final, une baisse du taux plasmatique en zinc a été observée chez les patients des deux groupes soumis à un type de soutien différent. Toutefois, la diminution des concentrations en zinc a été significative uniquement chez les patients avec de l'AP (p=0,002) [57]. Les auteurs ont expliqué ce phénomène par une RPA accentuée, tel que mesurée par l'hypoalbuminémie plus drastique (p=0,03) ainsi que la présence accrue de diarrhées (p<0,05) dans ce groupe affecté par une mucosite importante. Aucune information concernant les apports quantitatifs et qualitatifs en zinc des deux groupes n'a été relevée, ce qui constitue une limite de cette étude. À ce sujet, une seule étude prospective adulte (n=15) a considéré l'adéquation des apports en micronutriments durant la GCSH [72]. Malgré des apports jugés suffisants 82% du temps, Nannya *et al.* ont quand même rapporté des taux plasmatiques en zinc à J+15 et à J+28 sous le seuil de carence établi à 9,9 µmol/L [72]. Or, l'évaluation nutritionnelle des apports en zinc était imprécise car un niveau acceptable correspondait à la consommation quotidienne de 500 kcal d'aliments *p.os* ou à la présence d'une supplémentation intraveineuse en micronutriments. Dans l'ensemble, toutes les études portant sur l'évaluation du statut en zinc durant la GCSH n'ont pas calculé les apports en ce minéral.

3.7 Synthèse des écrits sur le statut nutritionnel en zinc dans un contexte de GCSH

3.7.1 Description des populations étudiées

Six études observationnelles prospectives ont documenté l'évolution du statut en zinc durant la phase aigüe du traitement en utilisant sa concentration plasmatique comme marqueur [50, 52, 53, 58, 72, 93]. Les populations étudiées ont inclus exclusivement des patients ayant

subi une greffe allogénique (n=175) et la majorité a reçu un traitement préparatoire myéloablatif (96%) pour un diagnostic malin (75%). Finalement, plus de la moitié des sujets étaient des enfants ou des adolescents (58%).

3.7.2 Concentration de zinc plasmatique

Les concentrations moyennes de zinc plasmatique sont généralement demeurées dans les valeurs normales durant 30 jours après la GCSH sauf pour l'étude adulte de Nannya *et al.* où les auteurs ont rapporté des niveaux carencés de zinc plasmatique à J+14 et à J+21 [72]. Plusieurs études pédiatriques ont rapporté une baisse significative du zinc plasmatique en post-greffe [50, 52, 58], mais celle-ci survenait plus précisément à J+7 ou J+10 [93]. Seule l'étude adulte d'Antila *et al.* a documenté une concentration moyenne de zinc déficitaire avant la greffe [53].

3.7.3 Prévalence de carence

Dans les études pédiatriques, la prévalence globale de carence en zinc varie de 34% à 67% [52, 58]. Toutefois, chez l'adulte, la prévalence de carence a été présentée en fonction du temps et non de manière globale. Effectivement, dans l'étude de Hadjibabaie *et al.*, les auteurs ont rapporté une prévalence de carence variant de 3% à 16% selon le jour de prélèvement avec une prévalence maximale observée au J+10.

3.7.4 Facteurs de risques

En pédiatrie, un plus jeune âge a été identifié comme une caractéristique associée à l'altération du statut nutritionnel en zinc [52, 58]. Durant la phase aiguë, les patients présentant des diarrhées ont un taux plasmatique moyen en zinc plus faible que ceux n'ayant pas eu ce problème digestif [52]. Chez l'adulte, l'abaissement de ce paramètre a été associé à la présence de diarrhée à J+28 seulement ($p < 0,05$) [72].

D'autre part, une incidence plus élevée d'épisodes fébriles et infectieux a été rapporté en présence d'un taux plasmatique en zinc abaissé [52]. Par contre, ces résultats souffrent d'un biais d'interprétation puisque 41 analyses issues de 18 patients ont été mises en commun. Ceci compromet l'indépendance des données, une prémisse importante lors des tests statistiques. Les

analyses prélevées chez un même patient ou lors d'un même moment de prélèvement sont reliées puisqu'ils sont soumis à des facteurs intrinsèques. Il devient difficile de distinguer l'effet individuel, temporel ou carenciel du zinc dans ces circonstances. De plus, l'association entre le statut en zinc altéré et la prévalence d'infections n'a pas été corroborée par d'autres [58]. Une autre étude a plutôt présenté un risque relatif plus élevé pour l'ensemble des complications affectant le système immunitaire en présence d'un statut en zinc déficient [58]. Finalement, une incidence accrue de GVHD à un moment précis de la GCSH (J+10) chez des patients adultes présentant un état de carence en zinc a été mentionné, mais ce résultat n'a pas été significatif d'un point de vue statistique [93].

3.7.5 Indicateurs du statut

Durant la GCSH, il est difficile d'employer différents marqueurs du statut en zinc comme la concentration capillaire, érythrocytaire ou urinaire. Toutes les études recensées ont donc utilisé le taux plasmatique pour caractériser le statut nutritionnel en ce nutriment et ce, malgré les nombreuses variables confondantes durant le protocole pouvant altérer cette concentration indépendamment du statut nutritionnel. Selon une revue de littérature parue en 2013, le zinc plasmatique est néanmoins considéré, chez l'adulte, comme le meilleur marqueur du statut nutritionnel en zinc [72]. Toutefois, en raison du manque de données, ce consensus ne s'applique pas à la pédiatrie à l'heure actuelle [5, 20]. Certains auteurs ont préalablement mentionné les limites de son utilisation, mais peu d'études les ont réellement considérées [58, 72, 93]. Par exemple, l'étude d'Antila *et al.* a spécifié l'horaire des prélèvements et celle de Papadopoulou *et al.* a évalué l'impact de l'hypoalbuminémie en parallèle. Toutefois, l'influence de la CRP a été peu considérée malgré le fait que la concentration de cette protéine s'élève lors d'une GCSH et qu'une augmentation est aussi associée à une réduction de la concentration sanguine de zinc [53]. Durant la GCSH, les plus hauts taux de CRP ont été enregistrés à J+7 autant chez les patients avec des complications que ceux sans complications (15 mg/L vs. 7 mg/L) [92, 135]. Au final, bien que la présence de complications de nature inflammatoire influence grandement l'interprétation du statut en zinc, celle-ci a été peu examinée dans les études.

D'un autre côté, une corrélation positive existe entre les concentrations de zinc plasmatiques et celles de la PAL chez des enfants ayant subi une greffe bien que seules les valeurs de PAL des enfants présentant une carence en ce minéral aient été incluses dans l'analyse [52]. Lorsque les moyennes des concentrations de PAL ont été comparées entre les enfants hypozincémiques et normozincémiques, ces derniers présentaient des niveaux de PAL significativement supérieurs aux enfants carencés. Les auteurs de cette étude ont d'ailleurs spéculé que cette enzyme pouvait représenter un indicateur potentiel de la déficience en zinc [52]. Par contre, ces résultats n'ont pas été corroborés dans d'autres études, car Hadjibabaie *et al.* ont rapporté une corrélation non significative entre ces deux valeurs chez des patients adultes [93]. Finalement, plusieurs auteurs ont mentionné l'élévation de l'activité de ce paramètre en présence de troubles hépatiques, mais cet effet n'a pas été quantifié durant la GCSH [52, 58, 93].

3.7.6 Apports et besoins en zinc en GCSH

L'impact de la GCSH sur les apports et les besoins en zinc demeure relativement méconnu dans la littérature actuelle. Certains auteurs ont spéculé sur l'augmentation possible des besoins nutritionnels en zinc en raison de la nouvelle hématopoïèse et du renouvellement des cellules endommagées comme celles de la muqueuse intestinale, suite au conditionnement [58, 93]. D'autres ont suggéré d'instaurer une supplémentation en zinc lors d'épisodes de diarrhées étant donné le lien démontré par certaines études entre ces deux entités. De plus, on rapporte des recommandations sur le zinc datant des années 70 en présence d'un soutien nutritionnel parentéral chez les enfants [136] ou chez des adultes avec des diarrhées [137], mais elles demeurent peu appliquées en pratique. Seule l'étude de Nannya *et al.* a proposé une évaluation des apports en minéraux traces, mais de façon qualitative et très sommaire ne permettant pas d'établir des recommandations fiables et précises. Les autres études ont fourni une description générale incluant la concentration en zinc provenant des solutions entérales ou parentérales employées pendant l'étude, mais elles n'ont pas évalué la quantité ou la qualité des apports en zinc consommés ou administrés chez les sujets [52, 53, 57, 58, 93]. Ce manque de données dans la littérature pourrait peut-être s'expliquer par la difficulté à évaluer les apports en zinc. En effet, d'autres auteurs ont mis en évidence de nombreux symptômes digestifs comme la nausée, les vomissements, les diarrhées, mais aussi la surcharge liquidienne et

l'incompatibilité médicamenteuse intraveineuse, constituent des conditions nuisant à l'alimentation *p.os* de même qu'aux apports provenant de l'AE et de l'AP [115, 138, 139].

Problématique

La GCSH est une immunothérapie complexe employée pour éradiquer certaines formes de cancer, de maladies génétiques ou de désordres immunologiques chez les enfants [29]. À court et à long terme, de nombreuses complications survenant en lien avec le régime préparatoire cytoréducteur de chimiothérapie et/ou de radiothérapie découlant du protocole de GCSH, affectent divers systèmes (immunitaire, digestif, osseux, etc.). Ces désordres peuvent engendrer des séquelles nutritionnelles considérables et même nuire au pronostic de l'intervention [27]. Durant la période aiguë de la greffe, des manifestations gastro-intestinales affectent le statut nutritionnel et favorisent un état de carence en divers minéraux et vitamines. Entre autres, un abaissement du zinc plasmatique est observé suggérant une altération du profil de ce minéral. Cette perturbation constitue une préoccupation nutritionnelle importante en raison de la prévalence élevée de cette carence en pédiatrie (34% à 67%) [52, 58]. De plus, un manque de zinc influence la fonctionnalité de divers systèmes préalablement altérés par le régime préparatoire de la GCSH. À titre d'exemple, cet oligoélément est impliqué dans l'hématopoïèse en plus de moduler l'efficacité du système immunitaire, deux enjeux importants de la GCSH. Le zinc est aussi essentiel au système digestif, car il participe au maintien de l'intégrité de la muqueuse, une structure particulièrement endommagée lors de chimiothérapie et de radiothérapie. En conséquence, la malabsorption, les diarrhées et le risque infectieux déjà présents, peuvent être accentués lors de l'altération plasmatique du zinc [50, 52, 58, 72]. D'un autre côté, les apports en ce minéral demeurent inconnus lors de la GCSH et les effets d'une carence en lien avec les complications de la GCSH n'ont pas encore été prouvés. Malgré l'impact potentiel de ce problème nutritionnel, le Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine (CHUSJ), une institution pédiatrique de soins tertiaires et quaternaires, spécialisée en GCSH, ne tient pas en compte l'évaluation du zinc plasmatique des patients. Pourtant, l'analyse de ce paramètre, la documentation des apports en ce minéral et l'évaluation de l'impact d'une carence sur les complications pendant la GCSH pourraient être des éléments importants de la prise en charge nutritionnelle de ces patients. Ultimement, cette étude a pour but d'améliorer le suivi nutritionnel, d'approfondir la compréhension des enjeux nutritionnels liés à l'intervention et de favoriser le bien-être des patients poursuivant une GCSH au CHUSJ.

4.1 Hypothèses

Les hypothèses qui sous-tendent le présent projet sont les suivantes :

1. Le protocole de GCSH engendre une altération du statut en zinc associée à un état de carence important tel que mesuré par des concentrations plasmatiques abaissées après la greffe et une prévalence élevée d'hypozincémie.
2. Les taux plasmatiques du zinc sont associés à ses apports (quantitatifs vs. qualitatifs), à sa voie d'administration (entérale vs. parentérale), à certains paramètres biochimiques et à l'évaluation anthropométrique durant l'intervention.
3. Un statut nutritionnel en zinc altéré aggrave les complications associées à la GCSH étant donné ses rôles multiples. Plus spécifiquement, l'altération des concentrations de zinc affecte l'hématopoïèse, évaluée par une plus longue phase (jours) de neutropénie ($<5 \times 10^3$ cellules/ μ L) et le nombre de transfusions. De plus, ce problème nuit à la muqueuse digestive, ce qui est mis en évidence par une durée prolongée de mucosite et de diarrhées de même que par des selles liquides plus nombreuses. La carence en zinc influence la présence de complications inflammatoires et mène à des prévalences accrues de GVHD et de SOS. Finalement, un trouble du statut nutritionnel en zinc engendre une susceptibilité aux infections qui se traduit par un plus grand nombre de jours fébriles.

4.2 Objectifs

1. Documenter la zincémie et déterminer la prévalence d'hypozincémie en pré- et postgreffe des patients admis pour une GCSH au CHUSJ;
2. Évaluer les apports en zinc des patients admis pour une GCSH avant et après la greffe tout en établissant les associations avec la zincémie et le statut nutritionnel en zinc;
3. Étudier les associations entre la zincémie et certains paramètres cliniques (anthropométrie, biochimie et complications) durant la GCSH.

4.3 Questions de recherche

1. Quelle est la prévalence d'une altération du statut en zinc au sein de la population pédiatrique du CHUSJ subissant une GCSH ?

2. Quelles sont les caractéristiques associées au patient ou à la greffe qui prédisposent à l'altération du statut en zinc ?
3. Est-ce que la quantité ou la qualité des apports en zinc modifie le taux plasmatique durant l'intervention ?
4. Comment les apports par voie entérale ou parentérale influencent-ils le statut en zinc ?
5. Est-ce que certains paramètres biochimiques ou anthropométriques sont associés aux taux de zinc plasmatique ?
6. L'incidence et/ou la durée des complications de la GCSH sont-elles aggravées par une altération du statut nutritionnel en zinc ?

4.4 Pertinence de l'étude

Bien qu'une modification de l'état en zinc est prévalente en GCSH, la prise en charge est peu étudiée et les recommandations demeurent limitées. Lors du suivi médical des patients au CHUSJ, ce minéral n'est généralement pas dosé. La considération des apports est effectuée par le biais du soutien nutritionnel parentéral et son suivi pharmacologique. Dans ce cas, un ajustement des doses peut s'observer lors des épisodes de diarrhées afin de pallier aux pertes excessives. Toutefois, l'impact de cette supplémentation additionnelle n'est pas connu et elle touche une minorité de patients. De plus, les conséquences d'une perturbation en ce minéral durant la phase aiguë sont préoccupantes étant donné le risque infectieux et l'altération de l'intégrité des muqueuses [15, 52]. Comme ces complications peuvent s'avérer très néfastes pour les patients, la présente étude a ultimement pour but de favoriser l'amélioration du suivi nutritionnel durant le protocole de GCSH au CHUSJ en identifiant les patients à risque de déficience en zinc. D'une part, les données générées par cette étude permettront de reconnaître les différentes caractéristiques (démographiques, nutritionnelles, biochimiques ou anthropométriques) associées à ce problème clinique. D'autre part, le rôle de l'alimentation lors de l'évaluation du statut nutritionnel en zinc sera exploré en déterminant l'impact des apports en zinc. L'évaluation de l'altération du statut en zinc pourrait permettre de documenter un impact potentiel associé à ce problème sur les complications de la GCSH.

Méthodologie

5.1 Protocole de l'étude

Cette étude pilote repose sur un devis de recherche observationnel de nature prospective. Les variables pertinentes ont été documentées auprès des patients recrutés pendant 6 semaines, soit de l'admission jusqu'au jour 30 après la GCSH. Les résultats des prélèvements mesurant le taux de zinc plasmatique étaient connus à la fin de la période d'étude. Ces analyses ont ensuite été utilisées pour documenter les variations plasmatiques et la prévalence de l'altération du statut en zinc. De plus, une compilation des apports en zinc, des complications associées à un état de déficience en zinc et des mesures biochimiques et anthropométriques ont été colligées quotidiennement dans le dossier médical ou auprès des patients.

5.2 Population étudiée et recrutement

Cette étude incluait tous les patients pédiatriques en GCSH indépendamment de la pathologie sous-jacente afin d'avoir un portrait de la situation survenant au CHUSJ. De plus, la littérature existante rapporte une indépendance entre le diagnostic et le statut en zinc [52, 58]. Les équipes de soins travaillant auprès des patients avaient été informées du déroulement et des buts de l'étude lors d'une réunion départementale (une fois l'approbation du comité d'éthique de la recherche (CER) obtenue). Ensuite, le recrutement des patients s'est déroulé suite à leur admission à l'unité d'hémo-oncologie. La nutritionniste en poste ou l'étudiante responsable du projet a approché les sujets et leur famille durant le processus d'admission dans le but d'expliquer l'étude. Cette phase de recrutement s'est déroulée de septembre 2014 jusqu'au moment où la taille d'échantillonnage a été atteinte (août 2015).

5.2.1 Critères d'inclusion

- Tous les patients âgés de 1 à 21 ans hospitalisés pour une GCSH, quel que soit le diagnostic et le type de greffe (autologue vs. allogénique). L'âge minimal a été établi en fonction de l'immaturation digestive présente avant 1 an et qui aurait pu influencer l'absorption du zinc et donc le statut nutritionnel en zinc. L'âge maximal de 21 ans a été déterminé selon l'expérience clinique et face à la possibilité que certains patients connus

du CHUSJ obtiennent une dérogation pour une continuité de soins au-delà de l'âge de la majorité fixé au Québec (18 ans).

5.2.2 Critères d'exclusion

- Patients âgés de moins d'un an;
- Facteur de risque de malnutrition à l'admission (rapport poids/taille < 90% et/ou rapport taille/âge < 90% ou IMC < 3^{ème} percentile selon les courbes de l'OMS) qui pourrait influencer le statut nutritionnel en zinc;
- Avoir subi une GCSH depuis < 1 an, étant donné le risque de complications nutritionnelles 1 an postgreffe;
- Pathologies susceptibles d'influencer la zincémie en prétraitement :
 - a) Toutes atteintes gastro-intestinales engendrant de la malabsorption incluant notamment la fibrose kystique et la cholestase;
 - b) L'anémie falciforme ou pernicieuse menant à l'hémolyse des globules rouges;
 - c) Une atteinte rénale précoce montrée par une créatinine sanguine au-delà des limites supérieures selon l'âge pouvant mener à des pertes urinaires excessives de zinc.
- Pathologies affectant la phosphatase alcaline, une enzyme zinc-dépendante (cf. ostéopétrose);
- Prise des suppléments de zinc ou une multivitamine contenant du zinc au moment du recrutement.

5.2.3 Taille de l'échantillon

Selon les données comptabilisées au CHUSJ, il y a eu 56 GCSH en 2012. Le tiers de ceux-ci (n=19) était des greffes autologues réalisées en majorité pour un traitement de cancers (neuroblastome et lymphome non-hodgkinien). Les 2/3 restants (n=37) étaient des greffes allogéniques (moelle osseuse ou sang de cordon) pour des déficits immunitaires et différentes hémopathies (anémie aplasique, leucémie, etc.). Il a été calculé qu'un total de vingt patients serait donc suffisant pour détecter une différence de 2 µmol/L pré-post greffe, avec un écart-

type estimé de la différence égale à 3, une puissance de 80% et une erreur alpha de 5% en utilisant un test t pour données appariées.

Ainsi, 21 sujets ont accepté de participer à l'étude sur un total de 34 admissions en GCSH. En accord avec nos critères, 12 patients ont été exclus en raison de leur jeune âge (n=3), leur maladie sous-jacente à la greffe (n=7) ou parce qu'ils avaient déjà reçu une greffe dans la dernière année (n=2). Une seule famille a refusé de consentir à l'étude en raison de l'obligation à tenir un journal alimentaire pour plus de 30 jours. En ce qui concerne la collecte de données, plusieurs facteurs ont limité la documentation complète des données chez certains patients. Par exemple, les données anthropométriques d'un sujet ont été exceptionnellement exclues des analyses en raison de son handicap physique (n=1). Les autres mesures physiques manquantes sont le résultat d'une atteinte majeure de l'état général (n=2) ou d'un problème comportemental d'opposition (n=1) empêchant la réalisation adéquate des données et aussi de l'absence de suivi nutritionnel après l'intervention (n=2). Plusieurs cas particuliers ont aussi conduit à des données manquantes comme le transfert aux soins intensifs pédiatrique d'une patiente. Là-bas, l'analyse de zinc (n=1) a été annulée en raison de son état de jeûne imposé et la collecte des paramètres biochimiques a été restreinte par les standards de l'unité (n=1). Finalement, le départ précoce de l'hôpital a résulté en l'absence de documentation des apports (n=3) et au retrait du cathéter d'un patient limitant les analyses biochimiques (n=1) et de zinc (n=1).

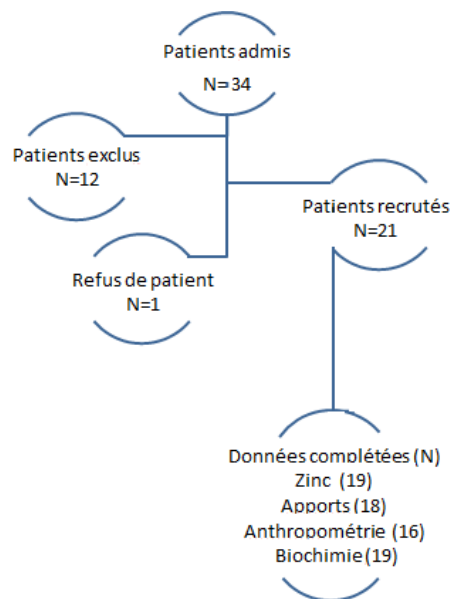


Figure 3. Recrutement de patients et collecte de données

5.3 Collecte de données

À l'admission pour la GCSH, un code était attribué aux participants de l'étude. Les caractéristiques de ces derniers étaient enregistrées et la séquence des sept (7) jours non-consécutifs de collecte de données était établie. Lors de ces journées, les infirmières de l'unité ont réservé un volume (3 ml) dans la prise de sang quotidienne pour l'analyse plasmatique du zinc et de la préalbumine. De plus, l'étudiante a réalisé des mesures anthropométriques (détaillées à la section 1.3.3). Pendant le suivi à l'unité d'hémato-oncologie, les autres renseignements nécessaires à l'étude ont été complétés manuellement et de manière confidentielle par l'étudiante via les outils médicaux existants comme le dossier médical, tenu par les équipes de soins, le bilan de soins de 24h effectué par les infirmières et le journal alimentaire rempli par les parents ou le patient. La collecte a été effectuée sans que les sujets ni les intervenants connaissent le statut en zinc (déficient ou adéquat), réduisant ainsi le biais de perception conscient.

5.3.1 Caractéristiques des patients

L'âge, le sexe, le diagnostic, le type de greffe (allogénique vs. autologue), le conditionnement (myéloablatif vs. non-myéloablatif) et l'emploi ou non d'un soutien nutritionnel selon la voie d'administration (entérale, parentérale ou les deux) ont été colligés dans le dossier médical.

5.3.2 Zinc plasmatique

Afin de suivre l'évolution de la concentration plasmatique en zinc durant les différentes phases de la greffe et la reprise de l'hématopoïèse, une séquence de prélèvements a été déterminée. Cette séquence a été basée sur des études similaires [52, 53, 58, 93]. Les sept analyses étaient associées aux jours suivants : à l'admission (5-7 jours avant la greffe), au jour de la greffe (J0) puis cinq (J+5), dix (J+10), quinze (J+15), vingt-et-un (J+21) et trente (J+30) jours après la greffe. Un intervalle de plus ou moins 2 jours a été déterminé comme acceptable pour effectuer l'analyse en raison des fins de semaine ou des particularités médicales du patient pouvant limiter la collecte de sang. Le premier taux plasmatique de zinc effectué à l'admission et avant le régime préparatoire a constitué la valeur initiale. Le jour de la greffe (J0) représente

le point de repère pour la comparaison des taux pré et postgreffe. Les concentrations plasmatiques notées à ce moment et à J+5 sont influencées par l'effet du conditionnement et par la toxicité médicamenteuse. Chez les autologues et les allogéniques, ces deux prélèvements sont aussi associés à la phase de pancytopenie. Autour de J+10, les autologues passent par la période de la prise de la greffe, aussi associée à la fin de la neutropénie ($<5 \times 10^3$ cellules/ μL sang). Les autres prélèvements (J+21 et +30) correspondent à la période de reprise ou la phase de récupération fonctionnelle de la moelle. Par ailleurs, certains patients recevant une greffe autologue ont obtenu leur congé de l'hôpital avant le trentième jour postgreffe. Dans ce cas, la prise de sang et la collecte de données ont été effectuées lors des visites de suivi en clinique externe au CHUSJ ou dans tout autre centre hospitalier à proximité du domicile des patients, puis l'échantillon a été acheminé au laboratoire principal de l'étude. Chez les allogéniques, la phase de pancytopenie s'est poursuivie au-delà de J+15. Les phases suivantes se sont retrouvées décalées et la phase de reprise s'est effectuée plutôt autour de J+30.

Dans tous les cas, l'évaluation du zinc plasmatique était indiquée dans le dossier médical comme une analyse sanguine supplémentaire dans le cadre d'une étude clinique, en accord avec le médecin supervisant le patient. Une fois prélevé, l'échantillon identifié par le code du patient et son numéro de séquence était envoyé au laboratoire central du CHUSJ. Là-bas des manipulations supplémentaires étaient effectuées pour isoler le plasma puis les tubes étaient congelés pour permettre la préservation des échantillons. Une fois l'ensemble des 7 prélèvements obtenus pour un même patient, les tubes étaient acheminés en lot à l'Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ) pour la mesure de la teneur en zinc du plasma. Finalement, les résultats nous étaient transmis par la poste au laboratoire 1 à 2 semaines plus tard.

Conditions du prélèvement sanguin

En premier lieu, les prélèvements devaient être effectués en concomitance avec d'autres analyses préalablement incluses dans le suivi médical du patient afin d'éviter une manipulation supplémentaire du cathéter. Deuxièmement, les prises de sang devaient être effectuées le matin et sans état de jeûne afin de limiter les variations interindividuelles du zinc plasmatique. Effectivement, la concentration plasmatique de ce minéral varie de façon circadienne et est influencée par les prises alimentaires quotidiennes [15]. Afin de respecter ces conditions

particulières, deux moments se sont avérés propices aux prélèvements selon la présence ou absence du soutien nutritionnel. Ainsi, chez les patients recevant une alimentation entérale ou parentérale en continu, la prise de sang était effectuée comme à l'habitude vers 6:00 AM pour le suivi médical. Sans soutien nutritionnel, le prélèvement de zinc plasmatique était coordonné avec les dosages pharmacologiques essentiels à la supervision des médicaments. Ce laps de temps permettait aux patients ne recevant pas de soutien nutritionnel de manger un peu afin de briser le jeûne. Les infirmières de l'unité d'hémo-oncologie étaient informées de la procédure la veille du prélèvement et incluaient celle-ci dans le cadre de leurs tâches quotidiennes.

Manipulation et évaluation

L'analyse du zinc a nécessité un minimum de 2 ml de sang total et l'emploi d'un tube contenant de l'acide éthylènediamine tétraacétique (EDTA). Suivant le prélèvement, les échantillons étaient inversés quelques fois dans le tube et un délai maximal de 15 minutes était exigé avant l'arrivée à la réception du laboratoire central du CHUSJ. En cas d'hémolyse, l'échantillon était refusé à cause du transfert du zinc contenu dans les globules rouges vers le plasma, ce qui aurait alors causé une surestimation de sa concentration plasmatique. Les techniciens du laboratoire central ont par la suite effectué une centrifugation et une décantation des échantillons. Ensuite les tubes étaient conservés au congélateur (-18°C) jusqu'à leur envoi à l'INSPQ où la concentration plasmatique de zinc était mesurée par spectrométrie de masse à plasma d'argon induit (ICP-MS).

La valeur seuil de déficience pour une population pédiatrique provient de l'étude populationnelle *National Health and Nutritional Examination Survey* (NHANES) de 1976 à 1980. Cette étude inclut une population similaire à la nôtre en terme d'âge. De plus, l'évaluation du zinc plasmatique a été faite dans les mêmes conditions (sans état de jeûne le matin). Ainsi, il a été convenu qu'un taux de zinc plasmatique inférieur à 9,9 $\mu\text{mol/L}$ ou $< 64\mu\text{g/dL}$, correspondant à la concentration du 2,5^e percentile de la population de référence, constituerait la valeur seuil d'un statut nutritionnel déficitaire en zinc [140].

5.3.3 Apports en zinc

Apports per os

Le journal alimentaire déjà employé pendant l'hospitalisation a servi d'outil pour colliger les apports oraux. De cette façon, les parents et/ou le patient transcrivaient quotidiennement les aliments consommés. Ils ont au préalable reçu un enseignement dans le but de faciliter l'analyse du journal alimentaire. En effet, les personnes désignées à le compléter étaient encouragées à rapporter les quantités précises des aliments ingérés par le sujet ainsi qu'à fournir une description détaillée des recettes cuisinées. Les journaux ont tout de même été révisés quotidiennement ou aux deux jours par la nutritionniste en poste ou l'étudiante à la maîtrise. Ensuite, les apports en zinc ont été calculés à l'aide des données disponibles sur le Fichier Canadien des Éléments Nutritifs (FCÉN) du site de Santé Canada. Pour les aliments ou mets pré-cuisinés (mets congelés), les compagnies de production ont été contactées afin de connaître la teneur en zinc de leurs plats. Lorsque l'information n'était pas disponible, une estimation de la quantité de zinc a été réalisée en fonction du produit et des ingrédients. Si un patient quittait l'hôpital avant la fin de l'étude, le journal alimentaire était complété à la maison. Un suivi téléphonique bi-hebdomadaire était réalisé afin de transmettre les informations du journal alimentaire. Le document était envoyé par courriel, par télécopieur ou dicté par téléphone.

Apports entéraux et parentéraux

Les apports provenant d'un support nutritionnel entéral étaient normalement inscrits en volume sur le bilan de soins de 24h par les infirmières. Cet outil clinique consiste en une feuille de route quotidienne permettant de rapporter différents paramètres cliniques, entre autres les ingestas à chaque heure. Le volume total administré par 24h a été colligé à partir de ce document. Pour obtenir la concentration en zinc de chaque solution, le tableau de valeurs nutritionnelles disponible sur l'emballage du produit ou le site internet du distributeur a été consulté. Les apports en zinc provenant d'un support nutritionnel parentéral ont été évalués par le volume administré inscrit au bilan de soins de 24h en combinaison avec la prescription quotidienne de la solution décrivant la concentration de ce minéral.

Apports de 24h ou moyens de 3 jours et de 6 jours

La somme des apports quotidiens (mg) a été calculée dans un fichier électronique (Microsoft Excel 2010) et constituait l'apport en zinc de 24h. De nombreux facteurs externes pouvaient

influencer l'alimentation orale durant le protocole de GCSH comme les tests médicaux nécessitant le jeûne partiel ou une incompatibilité médicamenteuse limitant l'AP [67, 115], d'où la possibilité de biaiser l'apport habituel réel. La moyenne des apports des 3 et 6 derniers jours par rapport au moment de prélèvement a donc été compilée. De cette façon, la variabilité des apports en zinc a été prise en compte. Différents tests de corrélation avec les taux plasmatiques de zinc obtenus ont été faits. La comparaison entre les résultats selon les méthodes d'évaluation a aussi permis de d'évaluer la précision des apports

Comparaison et adéquation des apports

L'évaluation quantitative des apports dans notre échantillon a nécessité une standardisation afin de permettre la comparaison entre des patients d'âge et de morphologie très variables (enfants vs. adolescents). Les apports quotidiens en zinc (mg) ont été convertis en microgrammes (mcg) et divisés selon le poids corporel du patient en kilogramme (kg) afin d'obtenir un rapport (mcg/kg). Afin de procéder à leur évaluation qualitative, les apports ont été comparés au BME exprimé en mg/jr selon l'âge et le sexe de chaque patient (**Tableau II**) [12]. L'utilisation du BME comme seuil d'insuffisance des apports est justifiée dans la littérature et constitue un bon indicateur pour estimer la prévalence d'insuffisance dans une population [141].

5.3.4 Données anthropométriques

Taille

La taille a été déterminée initialement à l'admission par les infirmières pivots de la clinique externe du CHUSJ. Une toise couchée ($\pm 0,5$ mm) a été utilisée pour les sujets âgés de moins de 2 ans ou murale ($\pm 0,5$ mm) pour ceux aptes à se tenir debout. Cette valeur a servi pour le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC).

Poids

Durant l'hospitalisation, les patients sont pesés 2 fois/jour par les préposés aux bénéficiaires ou l'infirmière à l'aide d'un pèse-personne électronique (± 10 g). L'évolution pondérale des patients est suivie rigoureusement en raison des risques connus de rétention hydrique lors d'une GCSH[25]. Pour cette étude, le poids matinal a été rapporté dans le bilan de soins de 24 h car il correspondait mieux au moment du prélèvement. Cette donnée a également été incluse dans le calcul de l'IMC (kg/m^2)

Mesure brachiale et pli cutané

L'évolution des réserves musculaires et adipeuses a été considérée par la mesure de la circonférence brachiale (CB) et du pli cutané tricipital (PCT). Ces données ont été enregistrées par l'étudiante durant les jours des prélèvements sanguins servant à l'analyse du zinc plasmatique. La CB consiste à prendre la circonférence du point médian du bras de l'enfant que l'on évalue selon l'axe de l'acromion-olécrane et qu'on obtient à l'aide d'un ruban à mesurer ($\pm 0,5$ mm). Le PCT mesure l'épaisseur de l'adiposité au même point médian du bras servant à la CB mais en utilisant un compas de Harpenden ($\pm 0,5$ mm) vers la face extérieure correspondant au triceps [142]. Étant donné l'interaction nécessaire avec le patient durant cette procédure, l'étudiante s'est assurée de respecter son bien-être évitant parfois la mesure. Finalement, ces deux mesures ont permis de calculer la surface totale brachiale (STB) ainsi que la surface musculaire brachiale (SMB) selon les équations de Frisancho *et al.* [142] :

- i. $STB : CB^2 / (4 \times \pi)$
- ii. $SMB : [CB - (PCT \times \pi)]^2 / (4 \times \pi)$

Comparaison et analyse

Comme les mesures anthropométriques obtenues sont dépendantes de l'âge et du sexe, une uniformisation des données a été effectuée. Ainsi, ces dernières ont été associées à un score de 1 à 10 correspondant aux percentiles de distribution de l'IMC, de la CB, du PCT, du STB et du SMB publié par Frisancho *et al.* et provenant des données populationnelles américaines du NHANES III (1994-1998) [142]. Ces données sont assez récentes et sont représentatives de notre population nord-américaine. Les mesures ont été rapportées aux percentiles de distribution des données populationnelles correspondantes pour l'âge et le sexe du patient. Selon l'intervalle de percentiles, un score a ensuite été attribué.

Tableau VI. **Scores utilisés pour classer les percentiles de paramètres anthropométriques**

Score	Percentile
1	< 5 ^e
2	5 ^e – 10 ^e
3	10 ^e – 15 ^e

4	15° – 25°
5	25° – 50°
6	50° – 75°
7	75° – 85°
8	85° – 90°
9	90° – 95°
10	>95°

Adapté de Frisancho [142]

5.3.5 Données biochimiques

Le suivi médical durant la GCSH comprend des analyses biochimiques quotidiennes. Les données biochimiques jugées pertinentes pour l'étude qui ont été colligées sont l'albumine (g/L) qui représente le transporteur plasmatique principal du zinc [15] et l'activité de la phosphatase alcaline (UI/L) étant donné son lien avec le zinc en tant qu'enzyme métallo-dépendante et son rôle potentiel indicateur du statut en zinc [52].

La préalbumine, aussi appelée transthyrétine (TTR), est un marqueur précoce de malnutrition qui a également été dosé puisqu'un état de malnutrition ou un statut nutritionnel précaire est susceptible d'engendrer une carence en zinc. Pour obtenir cette analyse supplémentaire, les infirmières de l'unité d'hémo-oncologie ont réservé une portion du volume sanguin (1 ml) durant les prélèvements. Ce tube a été envoyé au laboratoire central du CHUSJ où la concentration sérique (mg/L) de préalbumine a été évaluée par néphélométrie cinétique.

5.3.6 Complications cliniques

Les complications cliniques des patients ont été recensées à l'aide des données versées dans le dossier médical. Ces informations ont contribué à l'évaluation de la prévalence et la durée des complications associées à un statut altéré en zinc. Il est à noter que la collecte de données a été réalisée sans connaître le statut nutritionnel en zinc (adéquat vs. altéré) du patient. Les besoins de transfusions sanguines, la présence de mucosite, de diarrhées ou d'épisodes fébriles et le diagnostic de GVHD ou de SOS ont été rapportés quotidiennement. La durée en jours de la neutropénie ($<5 \times 10^3$ cellules/ μ L) et de l'hospitalisation totale a aussi été comptabilisée.

5.4 Analyses statistiques

Des statistiques descriptives ont été menées pour les variables démographiques (âge, sexe), le diagnostic, le type de greffe, le support nutritionnel et les taux plasmatiques de zinc ($\mu\text{mol/L}$) en fonction des jours. Les variables catégorielles (sexe, diagnostic et type de greffe) ont été décrites par le nombre d'observations et le pourcentage (%). L'âge a été représenté par la moyenne (moy.) et l'écart-type (ET) puisque la distribution suit la loi normale (test de Kolmogorov-Smirnov). Les concentrations plasmatiques ont été présentées par la moyenne (moy.), l'écart-type (ET), la médiane et l'étendue étant donné la non-conformité de la distribution avec la loi normale à certain jour de prélèvement. L'évolution des taux de zinc plasmatique pour la population totale ou comparé entre les différentes caractéristiques des sujets a été interprétée par des analyses de variance (ANOVA) à mesures répétées suite à une analyse de sensibilité au test paramétrique. Des analyses post-hoc de Bonferroni ont aussi été menées lors de résultats significatifs. Le statut « altéré » a été défini par un taux plasmatique se présentant sous le seuil de déficience ($9,9\mu\text{mol/L}$) durant l'intervention. Les analyses du statut nutritionnel en zinc divisant la cohorte en deux groupes, altéré ou adéquat, ont été évaluées en fonction des variables populationnelles. L'âge moyen de ces deux groupes a été comparé par un test de t. Le décompte du nombre de sujets de statut adéquat ou altéré et la proportion associée (%) ont été effectués pour les variables catégorielles. Les différences de prévalence ont été analysées par des tests de Chi-carré.

Les variations des apports selon la méthode d'évaluation (24h ou moyenne de 3 jours ou moyenne de 6 jours) et le jour de prélèvement ont été évaluées par des tests de t appariés et des corrélations de Pearson. La relation entre le zinc plasmatique ($\mu\text{mol/L}$) et l'apport en zinc (mcg/kg) a été évaluée par des tests de corrélation de Spearman. La variation des apports moyens (mcg/kg) durant l'étude et selon le statut en zinc a été évaluée par des ANOVA à mesures répétées. La qualité des apports (satisfaisant vs insatisfaisant) a été ramenée en proportion d'apports satisfaisants. L'évolution de la qualité des apports dans le temps durant l'étude et selon la méthode d'évaluation a été mesurée par des tests de Friedman et comparé en paire par des tests de Wilcoxon vu la nature non-paramétrique de la variable. Les différences entre la proportion d'apport satisfaisant selon le statut en zinc ont aussi été évaluées par des tests de Mann-Whitney pour chaque jour.

La relation monotone entre les scores anthropométriques ou les valeurs biochimiques et le taux de zinc plasmatique a également été évaluée par des tests de corrélation de Spearman. L'évolution des scores d'anthropométrie et des valeurs biochimiques ont été analysées à l'aide de tests de Friedman (scores) ou par des ANOVA à mesures répétées (biochimie) en fonction de la nature des données (non-paramétriques ou paramétriques). Les différences de scores moyens selon le statut en zinc (adéquat vs déficient) ont été évaluées par des tests de Mann-Whitney. Les complications (diarrhées, selles liquides, état fébrile, durée d'hospitalisation, durée de reprise de la fonction de la moelle, transfusions) évaluées en nombre, en jours ou en épisodes ont été comparées en fonction du statut nutritionnel en zinc. Des tests de différence de moyennes ont été menés soit des tests de t ou de Mann-Whitney en fonction de la normalité de la distribution.

Le seuil de significativité a été établi selon $\alpha < 0,05$ et les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS (IBM Statistic 22-24).

5.5 Budget

L'étude a nécessité des analyses biochimiques supplémentaires (zinc et préalbumine) non couvertes dans le suivi médical habituel, causant ainsi des frais additionnels. La Fondation *Coast-to-Coast* a permis le financement de cette étude en attribuant une bourse au Dr Henrique Bittencourt, oncologue et chercheur au CHUSJ, collaborant au projet. Cet organisme amasse des fonds dans le but de lutter contre le cancer et de financer des études permettant ainsi d'améliorer les soins et la qualité de vie des enfants atteints par cette maladie et leurs familles.

Une bourse de recherche a été octroyée à la nutritionniste en poste et à l'étudiante responsable de l'étude à l'automne 2015 par le Conseil Multidisciplinaire (CM) du CHUSJ dans le cadre d'un concours visant à encourager la recherche chez les professionnels. La somme d'argent obtenue a constitué une compensation salariale étant donné la charge de travail associée à la mise en place et la réalisation du projet. De plus, l'étudiante a reçu une bourse d'études destinée aux étudiants des cycles supérieurs du Département de nutrition de l'Université de Montréal provenant de la Faculté des études supérieures et postdoctorales (FÉSP) et du Fonds Jean-Paul Houle à l'hiver 2014.

5.6 Considérations éthiques

Le comité d'éthique de la recherche (CER) du CHUSJ a approuvé le protocole de recherche et le formulaire de consentement permettant ainsi le déroulement de l'étude dans l'institution. Le consentement était obtenu suite aux explications fournies sur le projet et consolidé par la signature des patients âgés d'au moins 14 ans ou celle des parents chez les plus jeunes.

Résultats

6.1 Documentation du zinc plasmatique

6.1.1 Description de la population

Le tableau suivant illustre les caractéristiques des 21 patients recrutés pour l'étude. L'âge de ces sujets variait de 2 à 17 ans avec une moyenne de $7,3 \pm 4,7$ ans. On remarque une majorité de garçons (62%), de patients traités pour leucémie (43%), de greffes allogéniques (62%) et de régime préparatoire myéloablatif (86%). La catégorisation des diagnostics a été déterminées en fonction de la population habituelle en GCSH au CHUSJ. Les leucémies et les neuroblastomes de stade 4 constituent des maladies fréquemment traitées alors que la catégorie « Autres » comprend un ensemble hétérogène de diagnostics, incluant des anémies (n=2), des déficits immunitaires (n=2) et des lymphomes réfractaires (n=2) qui sont plus rares. La plupart des sujets ont reçu un soutien nutritionnel (76%) soit par voie parentérale ou entérale via une sonde ou une combinaison des deux.

Tableau VII. **Description de la population étudiée (n = 21)**

Caractéristiques	N	%
Âge (années)	21	$7,3 \pm 4,7^*$
Sexe	Masculin	62
	Féminin	38
Diagnostic	Leucémie	43
	Neuroblastome	28,5
	Autres**	28,5
Type de greffe	Autologue	38
	Allogénique	62
Type de régime préparatoire	Myéloablatif	86
	Non-Myeloablatif	14
Emploi d'un soutien nutritionnel	Oui	76
	Non	24

*L'âge est représenté par la moyenne \pm l'écart-type

** Cette catégorie comprend des anémies (n=2), des déficits immunitaires (n=2) et des lymphomes (n=2)

6.1.2 Description des taux plasmatiques de zinc

La concentration plasmatique de zinc en fonction des jours correspondant à la phase aiguë de la greffe constitue la variable d'intérêt principale. La séquence de prélèvements incluait

des prélèvements réalisés à l'admission (adm), au jour de la greffe (J0) puis 5 (J+5), 10 (J+10), 15 (J+15), 21(J+21) et 30 (J+30) jours après le greffe. De 19 à 21 échantillons de zinc plasmatique ont été colligés. Les analyses descriptives montrent une médiane variant entre 14,2 et 15,7 $\mu\text{mol/L}$ et une moyenne allant de $14,42\pm 3,26$ à $16,57\pm 5,72$ $\mu\text{mol/L}$. Les valeurs minimum et maximum des échantillons analysés équivalent à 6,9 $\mu\text{mol/L}$ et 28,8 $\mu\text{mol/L}$, respectivement, et proviennent des dosages réalisés à l'admission. Le **Tableau VIII** présente la description détaillée des taux de zinc plasmatique en fonction des jours de prélèvement.

Tableau VIII. **Taux plasmatique de zinc en fonction du jour de prélèvement**

Jour	N	Minimum ($\mu\text{mol/L}$)	Maximum ($\mu\text{mol/L}$)	Médiane ($\mu\text{mol/L}$)	Moyenne \pm ÉT ($\mu\text{mol/L}$)
Adm	21	6,9	28,8	15,7	$15,98\pm 4,50$
J0	21	7,8	25,7	15,2	$16,25\pm 4,78$
J+5	21	7,1	27,1	15,6	$16,57\pm 5,72$
J+10	21	8,4	20,6	14,2	$14,42\pm 3,26$
J+15	21	9,4	27,3	14,9	$15,96\pm 4,71$
J+21	20	8,3	28,6	14,4	$14,75\pm 4,46$
J+30	19	11,6	26,7	14,5	$15,99\pm 4,39$

Adm=admission

À noter que trois dosages n'ont pu être réalisés dont deux provenant du même patient (Zn0721) à J+21 et J+30 puisqu'il avait eu son congé de l'hôpital et que la coordination des prélèvements de zinc en clinique externe, dans un autre milieu, fût impossible. Pour l'autre sujet (Zn1107), l'analyse du zinc à J+30 a été annulée en raison de l'hémolyse de l'échantillon. Un prélèvement supplémentaire n'a pu être effectué.

6.1.3 Évolution de la moyenne de zinc plasmatique

Le graphique suivant illustre l'évolution de la concentration plasmatique moyenne du zinc en fonction des 7 jours de prélèvement. La limite inférieure d'un statut normal en zinc (9,9 $\mu\text{mol/L}$) est représentée par la ligne pointillée rouge.

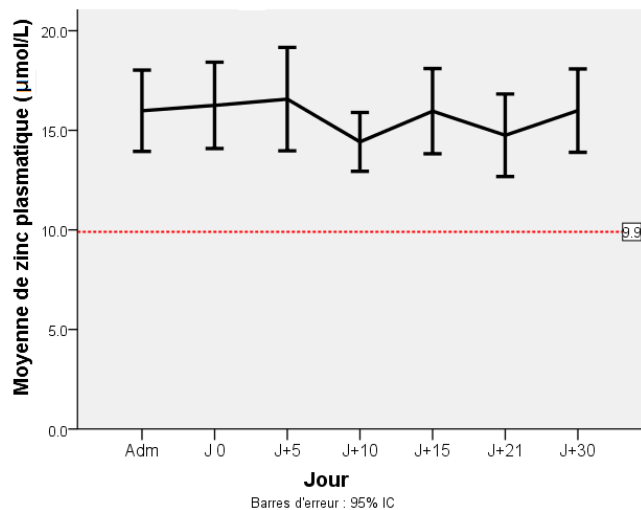


Figure 4. Évolution des taux de zinc plasmatique selon le jour de prélèvement autour de la GCSH.

6.1.3.1 Influence du temps

Durant les 7 jours de prélèvement, les moyennes de zinc plasmatique sont restées au-dessus du seuil normal ($>9,9 \mu\text{mol/L}$). Selon l'analyse de variance (ANOVA) à mesures répétées, la variation de la moyenne ne diffère pas entre les jours de prélèvements. Afin d'évaluer la validité concernant l'emploi du test paramétrique, le test non-paramétrique de Friedman a également été appliqué à nos données et les conclusions sont semblables. En résumé, nos données indiquent que le jour de prélèvement n'explique pas les variations plasmatiques du zinc.

1.3.2 Influence des caractéristiques populationnelles

L'évaluation des taux plasmatiques de zinc selon le sexe, le diagnostic, le type de greffe, et l'emploi d'un soutien nutritionnel durant l'étude a également été considérée. Toutefois, étant donné le faible nombre de sujets soumis à un régime préparatoire non myéloablatif ($n=3$), aucune analyse n'a été effectuée sur l'influence du type de régime reçu (non myéloablatif vs myéloablatif) sur les niveaux plasmatiques de zinc. La Figure 3 présente l'évolution des moyennes de zinc plasmatique selon les différentes caractéristiques choisies (sexe, diagnostic, type de greffe et l'emploi d'un soutien nutritionnel).

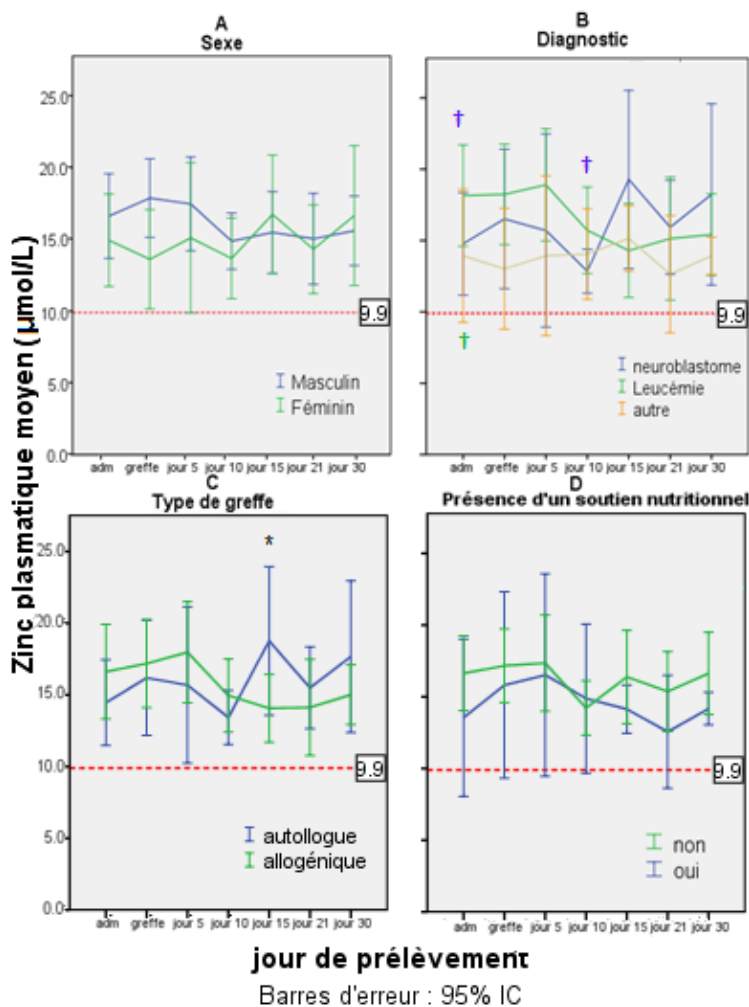


Figure 5. Évolution dans le temps de la concentration plasmatique moyenne de zinc selon différentes caractéristiques de la population à l'étude

Le sexe (A), le diagnostic (B), le type de greffe (C) et l'emploi d'un soutien nutritionnel (D).

L'interaction entre le diagnostic et le jour de prélèvement (B) engendre des variations des taux plasmatiques de zinc ($p < 0,05$). Les taux mesurés à l'admission et à J+15 de même qu'entre J+10 et J+15 diffèrent de manière significative pour les neuroblastomes ($p < 0,05$). L'interaction entre le type de greffe et le jour de prélèvement (C) engendre aussi une variation du zinc plasmatique ($p < 0,05$). À J+15, la différence des moyennes des groupes (allogénique vs autologue) est significative ($p < 0,05$). Le seuil de déficience est délimité par la ligne pointillée rouge (9,9 $\mu\text{mol/L}$).

† † Moyenne significativement différente de J+15 ($p < 0,05$)

* Différence de moyennes significative entre les groupes ($p < 0,05$)

Des ANOVAs à mesures répétées ont été effectuées en fonction des caractéristiques de la population à l'étude. Ainsi, le sexe et l'emploi d'un soutien nutritionnel n'affectent pas de manière significative les taux plasmatiques moyens de zinc. Par contre, bien que le type de diagnostic et de greffe n'agissent pas de manière indépendante sur les taux plasmatiques de zinc,

il existe une interaction significative entre ces deux variables et le jour de prélèvement ($p < 0,05$). En d'autres mots, le taux de zinc plasmatique varie dans le temps dépendamment du diagnostic ou du type de greffe. Des comparaisons appariées de Bonferroni ont par la suite été effectuées pour le diagnostic et le type de greffe (**Tableau IX**). Le groupe des neuroblastomes ($n=6$) présente un taux plasmatique moyen de zinc à J+15 de $19,28 \mu\text{mol/L}$. Ce taux est significativement plus élevé que celui mesuré à l'admission de $14,77 \mu\text{mol/L}$ et à J+10 de $12,85 \mu\text{mol/L}$ ($p < 0,05$).

Tableau IX. **Taux plasmatiques de zinc selon le type de diagnostic : neuroblastome et leucémie pour chaque jour de prélèvement**

Jour	Leucémie (n=9)	Nbl (n=6)	Autre (n=4)
	Moy.±ET	Moy.±ET	Moy.±ET
Adm	18,16±4,62	14,77±3,42	12,18±3,68
J0	18,23±4,58	16,52±4,66	14,08±4,03
J+5	18,90±5,11	15,70±6,45	15,30±5,76
J+10	15,71±3,95	12,85±1,47	13,75±3,85
J+15	14,30±4,30 [†]	19,28±5,95 ^{†,‡}	13,95±1,48
J+21	15,13±5,62	15,93±3,15	11,55±2,58
J+30	15,41±3,72	18,23±6,05	13,93±0,83

Adm = admission, Moy. = moyenne, ET= écart-type, Nbl= neuroblastome

[†] : Significativement différent de l'admission sous le seuil $p < 0,05$

[‡]: Significativement différent de J+10 sous le seuil $p < 0,05$

Chez les patients avec une leucémie ($n=9$), les taux moyens de zinc plasmatique varient aussi de façon importante dans le temps (**Tableau IX**). À l'admission, la concentration moyenne est de $18,16 \mu\text{mol/L}$ alors qu'elle chute à $14,30 \mu\text{mol/L}$ à J+15 ($p < 0,05$). Les patients atteints de leucémie ont des taux de zinc plasmatique qui tendent à diminuer après J+10. Les neuroblastomes ont des concentrations moyennes de zinc qui semblent plutôt fluctuer car l'on observe plusieurs élévations (J0 et J+30) dont une importante à J+15. Les sujets inclus dans la dernière catégorie regroupant divers diagnostics (catégorie « Autre ») présentent des taux moyens en ce minéral assez stables pendant la période observée.

Il est à noter que l'évolution des concentrations moyennes de zinc plasmatique est distincte selon le type de greffe. En effet, les autologues ont des taux plasmatiques moyens qui augmentent et deviennent supérieurs à ceux des allogéniques entre J+10 et J+15. Cette tendance favorise des concentrations plus élevées chez les autologues par la suite. À l'inverse, les allogéniques affichent plutôt une baisse de leur zincémie au terme de la période d'observation. Dans ce contexte, l'évaluation post-hoc des différences de moyennes de taux plasmatiques de zinc selon

le type de greffe montre une différence significative ($p=0,04$) entre le groupe autologue (18,76 $\mu\text{mol/L}$) et allogénique (14,07 $\mu\text{mol/L}$) seulement à J+15 (**Tableau X**).

Tableau X. **Taux plasmatiques de zinc selon le type de greffe pour chaque jour de prélèvement**

Jour	Type de greffe	N	Moy.±ET	P
Adm	Auto	7	14,46±3,23	0,33
	Allo	12	16,63±5,18	
J0	Auto	7	16,19±4,34	0,66
	Allo	12	17,18±4,83	
J+5	Auto	7	15,69±5,89	0,41
	Allo	12	17,98±5,55	
J+10	Auto	7	13,43±2,04	0,36
	Allo	12	14,96±4,01	
J+15	Auto	7	18,76±5,61	0,04
	Allo	12	14,07±3,72	
J+21	Auto	7	15,50±3,09	0,54
	Allo	12	14,13±5,28	
J+30	Auto	7	17,67±5,72	0,21
	Allo	12	15,01±3,28	

Adm = admission, Auto = autologue, Allo= allogénique

p <0,05: Différence de moyenne significative entre les autologues et les allogéniques

En résumé, des variations significatives du taux de zinc plasmatique ont été identifiées durant la période d'observation. Nous avons démontré que le diagnostic (leucémie vs neuroblastome) et le type de greffe (allogénique vs autologue) sont les deux caractéristiques qui ont une influence sur les taux de zinc plasmatique au sein de notre échantillon.

6.1.4 Documentation de l'état d'altération du statut en zinc

6.1.4.1 Prévalence

La prévalence globale d'un statut en zinc perturbé au sein de notre échantillon atteint 43% (IC 95% : 20% - 66%). En effet, des niveaux de zinc plasmatique associés à un état de carence ont été observés chez 9 patients, indépendamment du jour de prélèvement. Dans l'ensemble, la proportion de patients en état altéré demeure relativement stable dans le temps où elle varie de deux à trois par jour de prélèvement pour une prévalence de 10% à 14% (IC 95% : -4% à 23%) sans différence significative entre les jours (**Tableau XI**). En d'autres mots, l'altération du statut en zinc semble survenir à tous les jours sauf J+30. La majorité des patients (8/9) ont présenté

un ou deux épisodes d'altération durant la période observée indiquant une perturbation transitoire de l'état nutritionnel en zinc. L'autre sujet a montré des taux plasmatiques de zinc associé à un état de déficience à plusieurs reprises (4) pendant l'étude. De plus, l'évolution de la prévalence indiquant un statut altéré en zinc pour les 7 prélèvements a été comparée et les proportions de sujets présentant une perturbation ne différaient pas de manière significative selon les jours de prélèvement, ce qui indique que la prévalence est similaire au fil du temps.

Tableau XI. **Description de l'état d'altération de notre population à l'étude**

Jour	N	État altéré en zinc (n)	Proportion (%)
Adm	21	2	10
0	21	2	10
+5	21	3	14
+10	21	2	10
+15	21	2	10
+21	20	2	10
+30	19	0	0

Adm = admission

En somme, 43% des sujets ont présenté un état altéré en zinc à au moins un moment donné entre l'admission et J+21. Toutefois, les données ne nous permettent pas d'identifier un moment plus propice à cette perturbation durant la GCSH.

6.1.4.2 Facteurs de risque

Les sujets qui présentent un statut altéré en zinc (n=9) sont âgés en moyenne de $8,7 \pm 5,8$ ans (intervalle : 2-17ans) alors que ceux ayant un statut normal (n=12) ont en moyenne $6,3 \pm 3,6$ ans (intervalle : 3-16 ans). On dénombre quatre filles et cinq garçons dans le groupe altéré et cet état est plus prévalent chez les filles (50%) que chez les garçons (38%). Le tiers des patients leucémiques (3/9) ou ayant un neuroblastome ont subi une telle perturbation (2/6) alors que près de 67% des individus classés dans la troisième catégorie rassemblant divers diagnostics ont présenté des taux altérés en zinc (4/6). Il est donc difficile d'identifier un diagnostic plus fortement associé à ce problème. La prévalence de patients ayant présenté un statut en zinc altéré est similaire selon le type de greffe avec 38% et 46% suite à la greffe autologue (3/8) et allogénique (6/13) respectivement. Finalement, la perturbation du statut en zinc touche semblablement les patients, peu importe la présence ou non d'un soutien nutritionnel. En effet, on observe que 44% et 40% des patients avec (7/16) ou sans soutien (2/5) ont présenté des taux plasmatiques associés de façon transitoire à un statut de déficience. Bien qu'il existe des

variations de prévalence d'un état altéré en zinc selon les différentes caractéristiques de notre population à l'étude, aucune différence significative n'a été trouvée (**Tableau XII**). La présence d'une perturbation du statut en zinc est donc similaire peu importe les caractéristiques de la population étudiée.

Tableau XII. Prévalence de l'altération du statut en zinc selon les caractéristiques des sujets à l'étude

Caractéristique		Statut altéré	Statut adéquat	p ¹
N		9 (43)	12 (57)	-
Âge (années)		8,7±5,8	6,3±3,6	0,27
Sexe	Masculin	5 (38)	8 (62)	0,67
	Féminin	4 (50)	4 (50)	
Diagnostic	Leucémie	3 (33)	6 (67)	0,53
	Neuroblastome	2 (33)	4 (67)	
	Autre	4 (67)	2 (33)	
Type de greffe	Autologue	3 (38)	5 (62)	1,00
	Allogénique	6 (46)	7 (54)	
Type de régime préparatoire	Myéloablatif	7 (39)	11 (61)	0,55
	Non-Myeloablatif	2 (67)	1 (33)	
Soutien nutritionnel	Oui	7 (44)	9 (56)	1,00
	Non	2 (40)	3 (60)	

Les données sont exprimées sous la forme de moyenne ± écart-type (âge) ou de n (%).

¹: La moyenne d'âge des sujets a été comparée par un test de T entre les altérés et les adéquats (H0 : moyenne équivalente). Les proportions (%) ont été évaluées par le test de chi-carré (H0 : proportion égale).

7. Évaluation des apports en zinc

7.1 Analyse quantitative des apports

7.1.1 Évaluation de la méthode d'évaluation des apports

Dans le but de déterminer la meilleure méthode pour évaluer les apports en zinc, les apports provenant de sources alimentaires, entérales ou parentérales ont été colligées pendant 24h, 3 et 6 jours, suivant les jours de prélèvement puis comparés entre eux selon le nombre de jours choisis (ou méthode utilisée). Des corrélations de Pearson (**tableau XIII**), mesurant la relation linéaire entre les apports selon la méthode utilisée, sont fortement significatives ($r(18)=0,448 - 0,961$, $p \leq 0,05$) pour l'ensemble des 18 paires (6 jours de prélèvements pour chacune des méthodes évaluées : 24 h, moyenne des 3 jours et des 6 jours). Ainsi, les quantités d'apports en zinc mesurées par 3 méthodes d'évaluation à chacun des jours de prélèvements sont corrélées.

Il existe donc une faible variabilité entre les moyennes d'apports des sujets selon que ceux-ci ont été évalués sur une période de 1, 3 ou 6 jours.

Tableau XIII. Corrélations entre les apports selon la méthode d'évaluation (24h vs moyenne des 3 jours vs moyenne des 6 jours) et le jour de prélèvement

Coefficient de Pearson (r)				
Jour	N	Méthode d'évaluation		
		24h	24h	moy. 3 jours
		vs	vs	vs
		moy. 3 jours	moy. 6 jours	moy. 6 jours
J 0	21	0,906**	0,906**	0,968**
J +5	21	0,940**	0,822**	0,928**
J +10	21	0,931**	0,862**	0,924**
J +15	21	0,724**	0,448*	0,905**
J +21	19	0,915**	0,820**	0,927**
J +30	18	0,889**	0,856**	0,933**

Moy.= Moyenne

*p<0,05

** p< 0,01

7.1.2 Corrélation des apports avec la concentration plasmatique en zinc

Afin d'évaluer le lien entre les apports (mcg/kg) et le taux plasmatique de zinc ($\mu\text{mol/L}$), des tests de corrélation de Spearman ont été effectués (**Tableau XIV**). Ceux-ci ont été réalisés en fonction de la méthode d'évaluation des apports (24h, moyenne de 3 et 6 jours) en association avec les mêmes prélèvements. Une seule association positive significative a été mesurée au jour +30 avec les apports de 24h ($\rho(17)=0,553$, $p=0,021$). En résumé, peu importe la méthode d'évaluation, les apports en zinc semblent être peu corrélés avec le taux plasmatique de ce minéral.

Tableau XIV. Corrélation entre les apports en zinc et le taux plasmatique en zinc selon le jour de prélèvement et la méthode d'évaluation des apports

Coefficient de Spearman(ρ)				
Jour	N	Méthode d'évaluation		
		24 h	Moy. 3 jours	Moy. 6 jours
J 0	21	0,298	0,233	0,116
J +5	21	-0,048	-0,091	0,019
J +10	21	-0,042	-0,013	-0,251
J +15	21	0,178	0,068	-0,015
J +21	19	0,141	0,005	-0,004
J +30	17	0,553*	0,428	0,206

Moy.= Moyenne

*p<0,05

7.1.3 Apports et statut nutritionnel en zinc

Les apports en zinc ont ensuite été analysés selon le statut nutritionnel en zinc des patients (altéré vs adéquat) afin de vérifier si la consommation moyenne de zinc était différente entre les patients ayant connu un état altéré transitoire et ceux ayant conservé un statut adéquat. Tel qu'indiqué au **Tableau XV**, à certains jours (greffe (J0), J+5 et J+30), les apports en zinc des patients de statut altéré (262,73 à 327,88 mcg/kg) sont inférieurs à ceux ayant un statut adéquat (306,89 à 404,90 mcg/kg) et ce, toutes méthodes d'évaluation confondues. À J+10, ils sont aussi plus faibles chez les altérés que les adéquats, mais seulement lorsqu'on considère l'évaluation de 24h (302,88 vs 389,52 mcg/kg) et la moyenne de 3 jours (364,75 vs 412,69 mcg/kg). À J+15, l'inverse est observé puisque les patients au statut altéré ont des apports supérieurs aux autres conservant un statut adéquat. À J+21, la moyenne des apports en zinc des individus montrant une altération plasmatique en zinc est aussi inférieure à celle des adéquats pour la méthode de 24h seulement (321,52 vs 327,44 mcg/kg).

Tableau XV. **Apports en zinc selon les jours de prélèvement, la méthode d'évaluation et le statut en zinc**

		Apport moyen en zinc (mcg/kg)		
Jour de prélèvement	Méthode d'évaluation	Total	Patients	
		N=18	Adéquat N=10	Altéré N=8
J 0	24h	309,63	347,15	262,73
	Moy. 3 jours	301,03	306,89	293,72
	Moy. 6 jours	290,44	311,01	264,74
J+5	24h	351,01	389,52	302,88
	Moy. 3 jours	391,38	412,69	364,75
	Moy. 6 jours	344,98	357,42	329,44
J+10	24h	402,22	410,76	391,54
	Moy. 3 jours	408,57	444,78	363,61
	Moy. 6 jours	411,63	406,85	417,59
J+15	24h	409,26	338,23	498,04
	Moy. 3 jours	387,23	341,93	443,86
	Moy. 6 jours	395,20	375,62	419,68
J+21	24h	324,81	327,44	321,52
	Moy. 3 jours	331,14	330,64	331,77
	Moy. 6 jours	362,74	356,32	370,77
J+30	24h	370,67	404,90	327,88
	Moy. 3 jours	337,46	360,04	309,24
	Moy. 6 jours	324,97	339,93	306,28

Moy. = Moyenne

La **Figure 5** illustre l'évolution des apports en zinc en fonction des jours de prélèvement et du statut nutritionnel en zinc selon la méthode d'évaluation des apports. Dans le but de vérifier

si des différences significatives existent d'un point de vue statistique, une ANOVA à mesures répétées a été menée en considérant les apports en zinc (variable indépendante), le jour de prélèvement (n=6), la méthode d'évaluation (24h, 3 et 6 jours) et le statut nutritionnel en zinc (altéré vs adéquat). Ce test ne montre aucun résultat significatif pour la variation des moyennes d'apports en zinc selon le jour de prélèvement, la méthode d'évaluation et le statut nutritionnel en zinc. Il n'y a pas non plus d'interactions entre les variables dépendantes (jour de prélèvement, méthode et statut nutritionnel) et les apports en zinc. En d'autres mots, les apports en zinc, peu importe la méthode d'évaluation utilisée, sont similaires d'un point de vue statistique durant la période aiguë de la greffe (J0 à J+30) chez tous les patients et ce, indépendamment de leur statut nutritionnel en zinc (altéré vs adéquat).

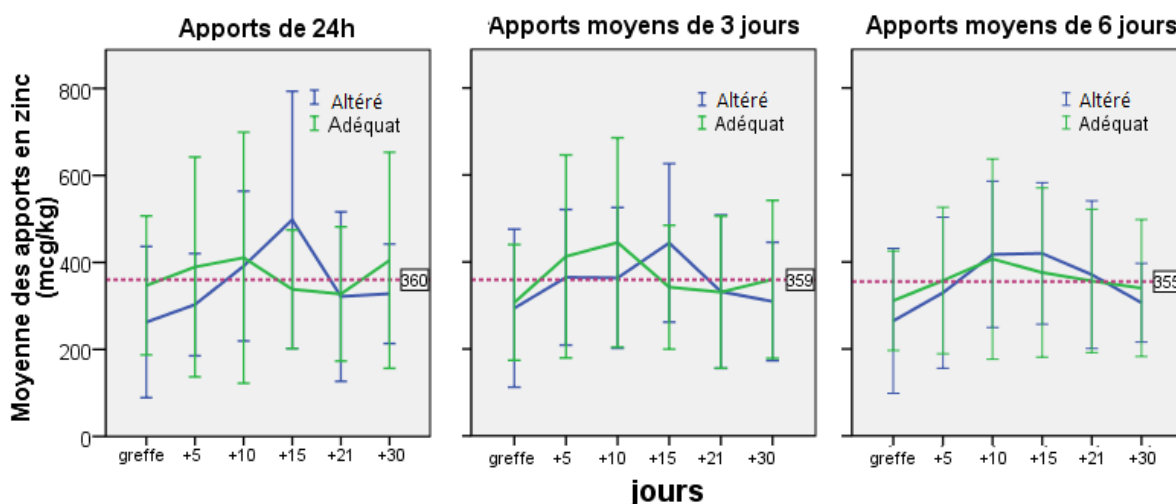


Figure 6. Évolution des apports moyens en zinc selon le statut nutritionnel en zinc durant l'étude (altéré ou adéquat) et la méthode d'évaluation (24h, 3 et 6 jours).

Les apports moyens sont présentés à chacun des jours évalués avec leurs barres d'erreurs (IC 95%)
 La moyenne populationnelle est identifiée et représentée par la ligne pointillée mauve.
 Résultats non-significatifs.

7.2 Analyse qualitative des apports

La qualité des apports, définie ici par la présence d'apports satisfaisants ou non, constitue un facteur important lors de l'évaluation nutritionnelle. Une catégorisation dichotomique des apports selon le BME en zinc du patient a ainsi été effectuée (satisfaisant vs insatisfaisant). Un apport était jugé satisfaisant lorsqu'il était supérieur au BME et insatisfaisant lorsqu'il était inférieur. La **Figure 6** présente la proportion (%) des apports satisfaisants selon les jours et la méthode d'évaluation.

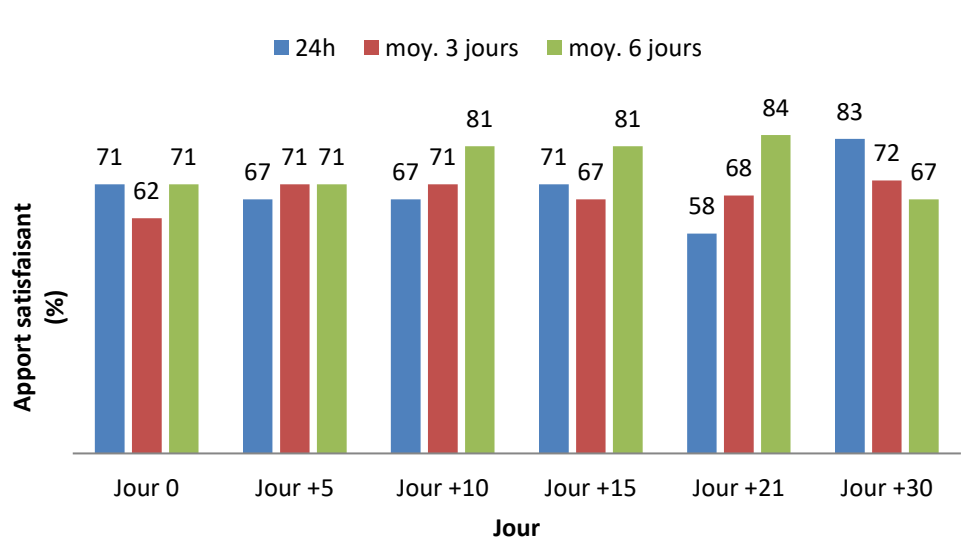


Figure 7. Proportions de sujets ayant des apports satisfaisants en zinc selon le jour de prélèvement et la méthode d'évaluation des apports (n=18)

Bien que chaque méthode d'évaluation des apports mène à des niveaux variables de satisfaction pour chacun des jours, ces variations sont non significativement différentes lorsqu'on considère les apports de 24h, la moyenne de 3 jours et la moyenne de 6 jours. En d'autres mots, les proportions d'individus ayant des apports satisfaisants demeurent stables au fil des jours pour ces trois méthodes d'évaluation. Aucune comparaison multiple n'a permis d'identifier les jours où les niveaux d'adéquation des apports pouvaient être distincts selon la méthode d'évaluation.

7.2.1 Effet de la qualification des apports sur le taux plasmatique en zinc

Finalement, des apports satisfaisants ou insatisfaisants en zinc peuvent avoir un effet sur le taux de zinc plasmatique. Pour évaluer cet impact, différents tests ont été effectués pour chacun des jours et en fonction de la méthode d'évaluation des apports (**Tableau XVI**). La concentration plasmatique en zinc constituait la variable dépendante et elle a été analysée selon la qualification de l'apport en zinc (satisfaisant ou insatisfaisant) associée au prélèvement. Logiquement, les taux plasmatiques devraient être plus élevés suite à une consommation de zinc satisfaisante plutôt qu'insatisfaisante. Effectivement, les sujets ayant eu une consommation adéquate de zinc telle que mesurée par un relevé de 24h ou de 3 jours présentaient à tous les jours des concentrations plasmatiques de zinc plus élevées. Les taux plasmatiques en zinc des sujets ayant des apports satisfaisants tel que mesurés par un relevé de 6 jours ont été plus élevés

à J0, J+5 et J+30 comparativement à ceux dont les apports sont insuffisants. Malgré ces concentrations supérieures, la comparaison des moyennes des taux de zinc plasmatique en fonction de la qualification des apports n'a pas engendré de différence significative et ce, pour les trois méthodes d'évaluation.

Tableau XVI. Concentration plasmatique de zinc en fonction de la qualification des apports en zinc selon les jours de prélèvement et les méthodes d'évaluation des apports

Jour	Description des apports	N	Zinc plasmatique (µmol/L) Moyenne±ET	p ¹
Apports de 24h				
J 0	Satisfaisant	16	16,84±6,11	0,33
	Insatisfaisant	5	14,38±4,35	
J +5	Satisfaisant	15	16,47±5,95	0,91
	Insatisfaisant	7	15,80±5,64	
J +10	Satisfaisant	14	14,45±3,35	0,95
	Insatisfaisant	7	14,36±3,32	
J +15	Satisfaisant	15	16,92±4,91	0,15
	Insatisfaisant	6	13,57±3,43	
J +21	Satisfaisant	13	15,41±5,01	0,29
	Insatisfaisant	6	12,98±3,07	
J +30	Satisfaisant	15	16,67±4,68	0,95
	Insatisfaisant	2	14,65±0,21	
Apports moyens de 3 jours				
J 0	Satisfaisant	13	16,82±4,32	0,51
	Insatisfaisant	8	15,34±5,63	
J +5	Satisfaisant	15	16,59±5,73	0,97
	Insatisfaisant	6	16,50±6,26	
J +10	Satisfaisant	17	14,72±3,34	0,39
	Insatisfaisant	4	13,13±3,26	
J +15	Satisfaisant	15	16,59±5,01	0,34
	Insatisfaisant	6	14,38±3,77	
J +21	Satisfaisant	14	14,80±4,94	0,49
	Insatisfaisant	5	14,20±3,68	
J +30	Satisfaisant	13	17,19±4,82	0,36
	Insatisfaisant	4	13,98±1,08	
Apports moyens de 6 jours				
J 0	Satisfaisant	16	16,71±4,13	0,45
	Insatisfaisant	5	14,80±6,82	
J +5	Satisfaisant	15	16,65±5,62	0,92
	Insatisfaisant	6	16,35±6,51	
J +10	Satisfaisant	18	14,28 ±3,49	0,64
	Insatisfaisant	3	15,27±1,10	
J +15	Satisfaisant	19	15,80±4,94	0,63
	Insatisfaisant	2	17,55±0,21	
J +21	Satisfaisant	17	14,55±4,79	0,67
	Insatisfaisant	2	15,45±2,19	
J +30	Satisfaisant	13	17,03±4,95	0,77
	Insatisfaisant	4	14,50±0,25	

¹Tests t pour échantillons indépendants

En bref, les patients ayant eu des apports satisfaisants durant la période d'observation (24h ou 3 jours) ont présenté des taux plasmatiques plus élevés cliniquement mais statistiquement non significatifs. Ce constat ne se manifeste pas lorsque l'apport moyen des 6 derniers jours a été

considéré et les concentrations plasmatiques sont demeuré peu variable statistiquement selon la qualification des apports.

7.3 Considération de la voie d'administration des apports

La voie d'administration des apports, qu'elle soit entérale ou parentérale, influence le métabolisme du zinc. En effet, la consommation entérale est dépendante de l'absorption intestinale alors qu'une administration intraveineuse procure un apport direct. Étant donné l'atteinte digestive des patients, la capacité de l'intestin à exercer sa fonction absorbative peut être limitée. Quant à l'utilisation de l'AP, elle est faite occasionnellement et sur de courtes périodes. Elle est mise en place lorsque le tube digestif est défaillant ou lorsque le soutien nutritionnel entéral est non indiqué ou refusé pour des motifs d'insécurité face à cette approche ou encore de fausses croyances. Dans cette étude, 7 sujets ont été soumis à un soutien nutritionnel parentéral d'une durée moyenne de 18,6 jours et deux profils d'utilisation ont été observés. Le premier est marqué par un début précoce vers J+5 qui perdure pendant plus de 20 jours (n=4), constituant la méthode d'alimentation quasi-exclusive de ces sujets pendant la majeure partie de l'étude. Le deuxième profil est caractérisé par une initiation de l'AP au-delà de J+10 (n=3). Son emploi est sur une plus courte durée soit de 7 à 13 jours et il est un complément à l'alimentation *pos* ou à la nutrition entérale. Malgré les différences dans l'utilisation de l'AP, les patients avec ce type de soutien nutritionnel ont été regroupés en un seul groupe étant donné le faible échantillon. La proportion d'apports totaux en zinc provenant de la nutrition parentérale variait de 13% à J+5 à 55% à J+15 lorsqu'on considère les apports de 24h (**Figure 7**). Il est à noter que seulement 2 patients sur 7 avaient amorcé une AP à J+5.

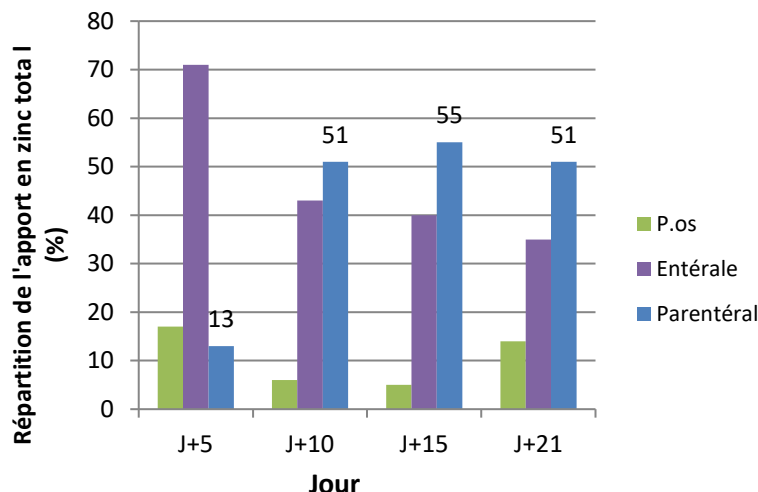


Figure 8. Répartition de l'apport en zinc en fonction de la voie d'alimentation pour les patients ayant reçu de l'alimentation parentérale durant l'étude

7.3.1 Prévalence de carence en zinc

Les sujets ont été divisés en 2 groupes selon le type de support nutritionnel reçu durant l'étude. Sept (33%) et 14 (67%) patients ont eu un soutien parentéral et entéral, respectivement. La prévalence de déficience en zinc est la même, peu importe la voie d'administration des apports en ce minéral (**tableau XVII**). Au total 43% des patients présentent un statut altéré et cette proportion est la même pour les sujets ayant reçu de l'AP (n=3/7) que pour ceux ayant reçu du zinc par la voie entérale (n=6/14).

Tableau XVII. Prévalence de l'état de déficience en zinc selon la voie d'administration des apports en ce minéral

	Voie d'administration des apports en zinc		Total
	Entérale	Parentérale	
N (%)	14 (67)	7 (33)	21 (100)
Statut nutritionnel en zinc			
Déficient (N (%))	6 (43)	3 (43)	9 (43)
Adéquat (N (%))	8 (57)	4 (57)	12 (57)

En résumé, les patients ayant été soumis à une AP ont reçu environ 50% de leurs apports via ce type de soutien à J+10, J+15 et J+21. La carence en zinc n'a pas été influencée par le type de soutien nutritionnel car la proportion de statut déficient est identique dans le groupe AE et AP.

7.3.2 Évolution du taux plasmatique de zinc

L'impact d'un apport parentéral ou entéral sur le taux de zinc plasmatique a été évalué par une ANOVA à mesures répétées. Le graphique suivant illustre l'évolution des concentrations de zinc plasmatique selon la voie d'administration des apports. L'utilisation de l'AP ou de l'AE n'a pas influencé les niveaux de zinc plasmatique de façon indépendante malgré des écarts de moyennes plus importants à J+5. En considérant l'interaction des deux variables (voie d'administration x temps), on constate uniquement une tendance sur l'évolution des taux de zinc plasmatique ($p=0,07$). En d'autres mots, l'impact du mode d'administration des apports (entérale vs parentéral) durant la période observée (de l'admission à J+30) est insuffisant pour expliquer les variations des taux plasmatiques de zinc selon le test statistique effectué.

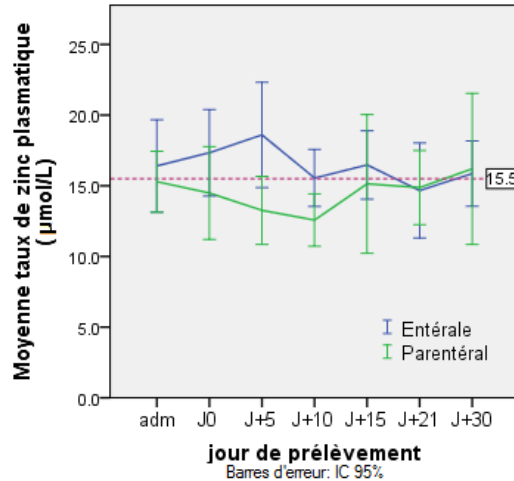


Figure 9. Évolution des taux plasmatique de zinc en fonction de la voie d'administration des apports (parentérale ou entérale) et des jours de prélèvement

Les apports moyens sont présentés à chacun des jours évalués avec leurs barres d'erreurs (IC 95%)
La moyenne populationnelle est identifiée et représentée par la ligne pointillée mauve.
Résultats non-significatifs

7.3.3 Corrélations entre les apports et les taux de zinc plasmatique

Le métabolisme du zinc étant différent selon la voie d'administration des apports, des corrélations de Spearman entre celles-ci et les taux de zinc plasmatique ont été effectuées (**Tableau XIII**). Chez les patients nourris par voie entérale, les taux de zinc plasmatique sont indépendants des apports en zinc et ce, peu importe la méthode d'évaluation des apports et le jour de prélèvement. Pour les patients ayant reçu un soutien parentéral, les taux plasmatiques en

zinc sont corrélés positivement et significativement avec les apports en ce minéral selon l'évaluation de 24h à J+15 seulement ($\rho(7)=0,857$, $p=0,014$).

Tableau XVIII. **Coefficients de corrélation de Spearman entre les taux plasmatiques en zinc et les apports en zinc selon le type de soutien nutritionnel (entéral ou parentéral)**

Jour	Coefficients de Spearman (ρ)		
	Méthode d'évaluation des apports		
	24h	Moy. 3 jours	Moy. 6 jours
Apport entéral (n=12-14)			
J0	0,275	0,218	0,090
J+5	0,077	0,233	0,368
J+10	0,108	0,178	-0,160
J+15	-0,086	-0,248	-0,182
J+21	-0,007	0,007	0,007
J+30	0,560	0,469	0,361
Apport parentéral (n=5-7)			
J0	0,643	0,464	0,679
J+5	-0,214	-0,571	-0,571
J+10	-0,536	-0,357	-0,429
J+15	0,857*	0,750	0,607
J+21	0,360	0,108	0,036
J+30	0,600	0,100	-0,100

Moy.= Moyenne

* $p<0,05$

En résumé, les apports en zinc stratifiés selon la voie d'administration ne sont pas corrélés avec les taux plasmatiques de zinc sauf pour une journée (J+15) lorsque les apports de 24h via l'AP sont considérés.

8. Conséquences cliniques

8.1 Mesures anthropométriques

8.1.1 Corrélations avec le taux plasmatique de zinc

Les corrélations des scores d'anthropométrie et des taux de zinc plasmatique des patients ont été évaluées à chacun des jours de prélèvement (**Tableau XIX**). Plusieurs coefficients positifs et assez importants ($>0,49$) ont été mesurés avec tous les paramètres. En effet, le poids, l'IMC, la CB, le PCT et la SMB sont significativement liés avec les concentrations plasmatiques de zinc, mais à certains jours seulement (J0, J+5, J+10). Deux semaines après la greffe, les scores de percentiles ne sont plus corrélés avec le niveau plasmatique de zinc. Puis, à J+21 et J+30, les coefficients demeurent non-significatifs mais sont majoritairement négatifs, montrant une

corrélation inverse entre les paramètres anthropométriques et les taux plasmatiques de zinc. À noter qu'à l'admission, soit le point de départ, aucune corrélation significative n'a été trouvée.

Tableau XIX. **Corrélations entre les mesures anthropométriques et les taux plasmatiques moyens de zinc (µmol) selon le jour de prélèvement**

Coefficients de corrélation de Spearman (ρ)							
	Adm	Jour 0	Jour +5	Jour +10	Jour +15	Jour +21	Jour +30
Poids	0,35 (20)	0,45* (20)	0,77**(20)	0,73**(20)	0,36 (19)	0,06(19)	-0,18(16)
IMC	0,18 (20)	0,49* (20)	0,70**(20)	0,61** (20)	0,14 (20)	0,22 (19)	-0,21(16)
CB	0,27 (20)	0,72** (20)	0,60**(19)	0,66**(19)	0,15 (19)	-0,14 (19)	-0,30 (17)
PCT	0,32 (20)	0,48* (20)	0,73** (19)	0,65** (19)	0,30 (18)	-0,09 (18)	-0,39 (16)
SMB	0,15 (20)	0,56* (20)	0,12 (19)	0,55* (19)	0,04 (18)	-0,06 (18)	-0,01 (16)

*p<0,05

**p<0,01

En bref, les jours J0, J+5 et J+10 sont les moments où les scores d'anthropométrie sont associés positivement et significativement avec les taux plasmatiques de zinc.

8.1.2 Comparaisons des scores d'anthropométrie selon le statut nutritionnel en zinc

Les scores des patients selon leur statut en zinc (adéquat et altéré) sont présentés dans le **Tableau XX**. Tout d'abord, les personnes présentant une déficience ont des scores d'anthropométrie plus faibles que ceux ayant conservé un statut en zinc adéquat sauf pour la SMB. Dans le temps, les deux groupes ont affiché peu de variations des scores. Effectivement, les sujets au statut altéré en zinc (n=8-9) ont présenté des scores des paramètres anthropométriques stables au cours de l'étude. À l'opposé, les sujets au statut adéquat en zinc ont des scores de CB et de SMB variant significativement (p<0,001) selon le jour de prélèvements. L'analyse de la différence des scores selon le statut nutritionnel en zinc a montré des résultats significatifs (p<0,05). Le poids à l'admission, J0 et J+10 (p<0,05) des patients dont le statut en zinc fut altéré durant l'étude est significativement plus faible que les autres patients ayant demeuré adéquat (**Tableau XX**). Pour la CB, le score est significativement inférieur à J+10 (p=0,038) chez les patients présentant une perturbation en zinc. De façon similaire, les sujets ayant un statut altéré ont un PCT plus petit que ceux au statut adéquat en zinc à J+10 (p=0,017). Finalement, les SMB sont plus importantes chez les patients subissant une altération transitoire du statut en zinc à plusieurs jours, incluant l'admission, J+21 et J+30. Toutefois, ces mesures ne sont pas différentes d'un point de vue statistique de celles colligées chez les sujets ayant un statut adéquat.

Tableau XX. Comparaisons des scores des paramètres anthropométriques selon le statut nutritionnel en zinc (adéquat vs déficient) en fonction des jours de prélèvement

Scores	Jour	Statut en zinc	Moyenne				
			Poids (n)	IMC (n)	CB (n)	PCT (n)	SMB (n)
	Adm	Adéq.	6,36 (11)	5,91 (11)	6,36 (11)	6,82 (11)	4,45 (11)
		Altéré	4,33 (9)	4,67 (9)	6,00 (9)	5,22 (9)	5,59 (9)
	J0	Adéq.	6,64 (11)	6,27 (11)	6,55 ¹ (11)	6,73 (11)	4,73 (11)
		Altéré	4,33 (9)	4,67 (9)	5,33 (9)	5,00 (9)	4,89 (9)
	J+5	Adéq.	6,27 (11)	5,72 (11)	7,30 ¹ (10)	6,90 (10)	5,30 ³ (10)
		Altéré	4,33 (9)	4,44 (9)	5,44(9)	5,56 (9)	5,00 (9)
	J+10	Adéq.	6,45 (11)	6,18 (11)	7,30¹ (10)	7,20 (10)	5,40 ²⁻³ (10)
		Altéré	4,44 (9)	4,89 (9)	5,33 (9)	5,11 (9)	4,67 (9)
	J+15	Adéq.	6,70 (10)	6,00 (10)	6,82 ¹ (10)	6,40 (10)	4,80 ³ (10)
		Altéré	4,56 (9)	5,00 (9)	5,00 (8)	5,75 (8)	4,38 (8)
	J+21	Adéq.	6,72 (11)	6,55 (11)	6,18 (11)	7,00 (10)	3,70 (10)
		Altéré	4,78 (9)	5,33 (9)	5,33 (9)	5,67 (9)	4,89 (9)
	J+30	Adéq.	6,67, (9)	5,78 (9)	6,00 (10)	6,78 (9)	3,78 (9)
		Altéré	4,56 (9)	4,56 (9)	4,78(9)	5,22 (9)	4,78 (9)

Adm : admission, adéq. : adéquat, IMC : indice de masse corporelle, CB : circonférence brachiale, PCT : pli cutané tricipital, SMB : surface musculaire brachiale

Caractère gras = $p < 0,05$ (test de Mann-Whitney)

¹ : Score de CB des sujets adéquats (n=9) significativement inférieur à J+30 sous le seuil $\alpha < 0,05$ (test de Freidman)

² : Score de SMB des sujets adéquats (n=8) significativement inférieur à J+21 sous le seuil $\alpha < 0,05$ (test de Freidman)

³ : Score de SMB des sujets adéquats (n=8) significativement inférieur à J+30 sous le seuil $\alpha < 0,05$ (test de Freidman)

L'évolution des scores (**Tableau XX**) a été décrite chez les sujets divisés selon leur statut (adéquat et altéré) de l'admission à J+30. Les patients dont le statut en zinc a été perturbé ont des mesures anthropométriques similaires durant l'étude. À l'opposé, les sujets au statut adéquat en zinc ont présenté un score de CB à J+30 significativement inférieur ($p < 0,05$) à celui de J0, J+5, J+10 et J+15. Le score de SMB a aussi montré une diminution clinique à J+21 et à J+30. À J+21, il est différent ($p < 0,05$) de celui évalué à J+10. À J+30, le score a diminué jusqu'à 3,78 ce qui est significativement inférieur aux scores mesurés à J+5, J+10 et J+15.

Donc, les patients au statut altéré en zinc présentent un faible poids marqué en comparaison avec celui des sujets au statut adéquat à plusieurs jours (adm, J0 et J+10). Ceci s'observe aussi pour la CB et le PCT mais à J+10 uniquement. Les patients conservant un statut nutritionnel adéquat durant l'étude semblent montrer une diminution des réserves musculaires tel que démontré par une réduction significative de la CB et de la SMB, deux à trois semaines après la greffe. Chez les sujets dont l'état nutritionnel en zinc est altéré, leurs mesures anthropométriques

sont demeurées relativement stables puisqu'aucune variation significative n'est présente durant les jours observés.

8.2 Caractéristiques biochimiques

8.2.1 Corrélations avec le taux plasmatique de zinc

L'alb, la PAL et la TTR montrent des corrélations importantes avec le taux de zinc plasmatique mais à certains jours spécifiques seulement (**Tableau XXI**). L'alb est positivement corrélée au taux de zinc plasmatique mesuré à l'admission, à J+5, à J+10 et à J+21. La PAL montre aussi des corrélations positives et fortes à J0, J+5 et J+15. Finalement, la TTR est positivement associée au taux de zinc plasmatique à l'admission, à J+5 et à J+10.

Tableau XXI. **Corrélations entre les paramètres biochimiques et le taux de zinc plasmatique pour chaque jour de prélèvement**

	Coefficients de Pearson (r)						
	Adm	J0	J+5	J+10	J+15	J+21	J+30
Alb	0,537*(21)	0,388 (21)	0,568**(21)	0,544*(21)	0,092 (20)	0,532*(20)	0,296 (18)
PAL	0,342 (21)	0,535*(21)	0,515*(21)	0,161 (21)	0,455*(20)	0,179 (20)	0,239 (18)
TTR	0,674**(20)	0,342 (21)	0,641**(21)	0,663**(21)	0,442 (20)	0,204 (20)	0,007 (18)

alb : albumine; PAL : phosphatase alcaline; TTR : préalbumine, adm = admission

*P<0,05; **P<0,01

Nombre de sujets (n)

Il est intéressant de constater l'absence de corrélation à J+30. À l'inverse, à J+5, les trois paramètres évalués démontrent une corrélation positive avec le taux plasmatique de zinc. L'association entre la TTR et la concentration en ce minéral est importante car les tailles d'effets (r) sont plus élevées et significatives.

8.2.2 Évolution des paramètres biochimiques selon le statut en zinc

L'évolution de ces paramètres en fonction des jours de prélèvement de même que du statut nutritionnel en zinc des patients a aussi été évaluée (**Tableau XXII**). En premier lieu, les taux d'alb ont varié de façon similaire au cours des jours de prélèvement autant chez les patients au statut altéré que ceux adéquat en zinc. En deuxième lieu, la différence des taux d'alb entre les sujets selon leur statut nutritionnel en zinc a été testée pour chacun des jours de prélèvement. Bien que les concentrations moyennes d'alb aient été plus faibles chez ceux dont l'état est perturbé, aucune différence significative n'a été détectée entre les niveaux d'albumine des sujets ayant un statut altéré vs adéquat en zinc.

Pour la PAL, on observe une baisse graduelle de son activité lors des jours de prélèvement. Toutefois, à chacun des jours de prélèvement, l'activité de la PAL était similaire entre les patients peu importe leur statut en zinc. À noter cependant que les niveaux d'activité de la PAL sont en moyenne cliniquement plus élevés chez les patients dont le statut en zinc s'est altéré que chez ceux ayant conservé un statut adéquat. En ce qui concerne la TTR, elle varie significativement en fonction du jour de prélèvement ($p < 0,05$) chez les patients subissant une GCSH. Le statut nutritionnel en zinc des patients n'entraîne pas d'effet particulier sur l'évolution de ce paramètre car les sujets adéquats et altérés ont présenté une baisse de la TTR deux semaines après la greffe (J+15) selon le taux mesuré à la greffe ou à J+5 (**Tableau XXII**). Donc, les concentrations de TTR ne diffèrent pas d'un point de vue statistique entre les sujets regroupés selon leur statut en zinc.

Tableau XXII. Évolution des paramètres biochimiques selon le statut nutritionnel en zinc des patients à chacun des jours de prélèvement

Moyenne±ET	Jour	Statut en zinc	alb (g/L)	PAL (UI/L)	TTR(g/L) †
	Adm		Adéq. (11)	33,27±3,61	162,82±69,56
Altéré (7)			31,14±3,19	175,14±47,78	0,15±0,05
J0		Adéq. (11)	32,36±4,27	140,27±66,53	0,24±0,10*
		Altéré (7)	29,71±6,08	148,29±48,29	0,21±0,07**
J+5		Adéq. (11)	32,00±3,52	131,55±52,88	0,24±0,08*
		Altéré (7)	30,86±3,89	136,29±36,02	0,16±0,08**
J+10		Adéq. (11)	30,18±3,76	105,55±37,79	0,20±0,10
		Altéré (7)	28,14±3,08	124,14±56,15	0,13±0,07
J+15		Adéq. (11)	31,91±3,24	112,55±43,75	0,18±0,09
		Altéré (7)	31,86±4,53	141,29±37,90	0,10±0,05
J+21		Adéq. (11)	33,73±4,00	112,73±39,50	0,18±0,09
		Altéré (7)	29,29±2,22	122,86±45,04	0,17±0,09
J+30		Adéq. (11)	34,09±4,70	117,91±39,36	0,18±0,09
		Altéré (7)	32,29±5,68	128,71±52,90	0,21±0,08

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes±écart-types.

† Les taux de TTR varient significativement dans le temps selon l'ANOVA à mesures répétées ($p < 0,05$)

* Moyennes des sujets adéquats différent de celle mesuré à J+15 selon l'évaluation post-hoc de Bonferroni ($p < 0,05$)

** Moyennes des sujets altérés différent de celle mesuré à J+15 selon l'évaluation post-hoc de Bonferroni ($p < 0,05$)

Adm = admission, alb = albumine, PAL= phosphatase alcaline, TTR= préalbumine, Adéq.= adéquat.

En résumé, les paramètres biochimiques étudiés ont été corrélés aux taux plasmatiques de zinc, mais seulement à certains jours dont J+5 pour l'alb, la PAL et la TTR. Ces données ne variaient de manière significative par la présence d'une carence en zinc durant le suivi.

8.3 Manifestations cliniques

Lors d'une GCSH, les patients peuvent présenter des effets secondaires (diarrhées, fièvres, pancytopenie, etc.) au régime préparatoire à la greffe et souffrir de complications de la GCSH (mucosite, GVHD, SOS, infection, etc.). Étant donné le rôle multi systémique du zinc, le statut en zinc (adéquat vs déficient) pourrait avoir une influence sur la sévérité des épisodes fébriles et de diarrhées, la durée de la mucosite, le délai de récupération fonctionnelle de la moelle osseuse (dépendance aux transfusions et durée de neutropénie), la durée d'hospitalisation ainsi que la prévalence de GVHD et de SOS.

3.3.1 Complications cliniques en fonction du statut en zinc

Les patients ayant eu un statut altéré en zinc ont présenté des complications plus sévères cliniquement (**Tableau XXIII**). Effectivement, la durée de la mucosite (jours), les épisodes fébriles (jours) et de diarrhées (jours) ainsi que le nombre total de selles liquides ont été plus importants dans le groupe altéré. La prévalence de GVHD a aussi été supérieure mais le nombre d'observation à J+30 est faible. D'un autre côté, le temps nécessaire à la récupération fonctionnelle de la moelle osseuse (jours), la durée d'hospitalisation (jours) et le délai de dépendance aux transfusions (jours) ont été similaires entre les deux groupes. Toutefois, aucune de ces différences n'était significative d'un point de vue statistique.

Tableau XXIII. **Comparaison des conséquences cliniques de la GCSH selon le statut nutritionnel en zinc des patients.**

Conséquences cliniques	Statut adéquat (n=12)	Statut altéré (n=9)	p ¹
Mucosite (jrs)	7,2±5,0	9,4±8,8	0,43
État fébrile (jrs)	3,5±3,6	5,3±3,9	0,28
Transfusion (jrs)	12,0±13,6	11,4±8,8	0,92
Diarrhée (jrs)	7,4±7,2	10,4±9,85	0,43
Selle liquide (n)	27,5±27,2	47,0±53,3	0,88
Récup. fct. moelle (jrs)	13,0±9,7	15,3±10,5	0,60
Hospitalisation (jrs)	46,2±22,1	45,3±15,1	0,92
GVHD (%)	0	11	0,43
SOS (%)	25	22	0,66

Les données sont exprimées sous forme de moyennes±écart-types ou de proportions (%). Récup. fct. moelle : récupération fonctionnelle de la moelle osseuse, GVHD : *graft-versus-host-disease*, SOS : *sinusoidal obstruction syndrome*, jrs: jours

¹ : les prévalences ont été comparées par le test de chi-carré et les moyennes par le test de T ou le test de Mann-Whitney

En résumé, les patients ayant présenté un statut nutritionnel en zinc altéré ont éprouvé un nombre cliniquement plus élevé de certaines complications pendant la GCSH. L'analyse statistique n'a cependant pas indiqué de différence significative entre les sujets ayant un statut adéquat ou altéré.

Discussion

Ce projet d'étude comportait trois objectifs : 1) la documentation de l'état d'altération en zinc; 2) la détermination des apports en ce minéral; et 3) l'évaluation des manifestations cliniques en présence d'un statut altéré en zinc chez les sujets poursuivant une GCSH au CHU Ste-Justine. Dans la littérature, ce traitement médical est connu pour engendrer différentes séquelles nutritionnelles en raison de l'atteinte digestive secondaire au traitement préparatoire à la GCSH. Une perturbation du statut nutritionnel en zinc mesurée par un taux plasmatique anormalement bas a été identifiée par le passé en pédiatrie. Le zinc est très polyvalent dans le corps puisqu'il participe à l'hématopoïèse, à l'intégrité de la muqueuse digestive, à la défense immunitaire de l'organisme et à la croissance et au développement des os. Or, ces fonctions physiologiques peuvent être affectées chez les patients suivant un protocole de GCSH. En effet, ceux-ci présentent : 1) des atteintes fonctionnelles de la moelle osseuse telles une neutropénie qui entraîne une susceptibilité aux infections; 2) parfois une inflammation de la muqueuse intestinale (mucosite) occasionnant des diarrhées et des vomissements; et 3) à long terme, des troubles de la croissance et des maladies osseuses. Toutefois, le statut en zinc, les taux plasmatiques et les apports demeurent inconnus chez les patients traités par une GCSH au CHUSJ.

9.1 Population à l'étude

L'étude réalisée a permis de recruter 21 patients admis au CHUSJ afin d'y recevoir une GCSH. Il a fallu 10 mois pour recruter les 21 sujets sur un potentiel de 34 sujets. Le recrutement a été généralement bien accueilli par les familles, car un seul refus a été observé. L'intérêt de représenter la population habituelle du CHUSJ a dirigé notre sélection et quelques patients ont été écartés en raison de leur diagnostic. Il était souhaitable d'obtenir un profil de diagnostic similaire aux données d'admission de l'unité, recueillies pour l'année 2012. Au final, les caractéristiques de l'échantillon sont typiques de la population de l'établissement avec une prédominance de patients leucémiques et de greffes allogéniques. Tout comme la plupart des protocoles de GCSH en pédiatrie [29], les sujets ont majoritairement été soumis à des régimes préparatoires myéloablatifs.

Les caractéristiques des sujets de notre étude ont été innovatrices puisque par le passé, la greffe autologue avait été sous-représentée dans les études similaires [50, 52, 53, 58, 93]. Seulement 2 études ont inclus des greffes autologues à raison de 3 sujets pour chacune de ces études, ce qui représentait 8 à 11% de leur échantillon alors que dans le présent projet, 38% des sujets (8/21) ont reçu une greffe autologue [50, 52]. De plus, les diagnostics ont été regroupés en 3 catégories : leucémie, neuroblastome et autres justifiés par les données d'admissions antérieures du CHUSJ. Seul Uckan et *al.* ont intégré des comparaisons selon deux catégories de diagnostic définies par la présence d'un cancer ou non et aucun résultat ne s'est avéré significatif [58]. Pour la présente étude, le nombre de sujets reste faible, mais il est similaire aux données de la littérature. En effet, les projets comparables ont inclus entre 13 à 55 sujets, indépendamment de l'âge, alors que les études pédiatriques ont étudié 29, 35 et 39 enfants [50, 52, 53, 58, 72, 93]. L'âge moyen des sujets de ces trois études pédiatriques était semblable à celui de nos participants soit entre 7 et 9 ans [50, 52, 58]. L'utilisation d'un soutien nutritionnel a également été importante puisque 76% des patients en ont eu recours et principalement via une sonde d'alimentation entérale. Ceci correspond généralement aux normes du suivi clinique au CHUSJ pendant la GCSH. En fait, tous les sujets nécessitant un soutien nutritionnel ont reçu de l'AE sauf un qui a reçu de l'alimentation parentérale exclusive. En résumé, 43% des sujets (9/21) ont reçu exclusivement de l'AE, 29% ont eu une combinaison d'AP et d'AE (6/21) et 1 sujet a uniquement reçu de l'AP (5%). Un tel taux d'utilisation de soutien nutritionnel d'environ 75% des sujets est similairement retrouvé dans l'étude de Papadopoulou et *al.*[52].

9.2 Évolution du taux plasmatique

9.2.1 Altération des taux et du statut en zinc

L'étude présentée a mis en évidence un taux plasmatique altéré en zinc, à un moment ou un autre suite à une GCSH chez 38% (8/21) des enfants. Un patient a également présenté un état perturbé dès son admission d'où le taux d'altération de 43%. Cette prévalence est comparable aux taux de carence de 34 à 67% recensés par d'autres études ayant une population et un devis expérimental similaires [52, 58]. Notre prévalence de l'altération du statut en zinc est toutefois plus importante que celle rapportée dans la population américaine où seulement 1% à 3% des individus souffriraient d'une carence en zinc [5]. Un seuil supérieur délimitant la normalité (<11

$\mu\text{mol/L}$) a parfois été utilisée pour identifier un état altéré ce qui pourrait favoriser une prévalence augmentée [52]. Dans ce projet, la valeur associée à une perturbation du statut en zinc provient des données épidémiologiques américaines [140] et elle est la même que celle utilisée dans une autre étude en GCSH pédiatrique ($9,9 \mu\text{mol/L}$ ou $65 \mu\text{g/dL}$) [58].

Dans l'ensemble, aucun moment particulier de l'intervention de GCSH n'a été identifié comme étant plus favorable à l'altération du statut ou à l'abaissement du taux plasmatique de zinc. Dans la littérature, une étude pédiatrique a identifié des taux significativement abaissés survenant 7 et 15 jours après la GCSH [58]. Ce projet avait notamment inclus 65% plus d'individus ($n=35$) et uniquement des greffes allogéniques. Il est fort probable que la grande hétérogénéité de l'échantillon étudié au CHUSJ et le faible nombre de patients ont limité l'envergure des résultats.

9.2.2 Effets des caractéristiques de la population à l'étude sur l'évolution plasmatique du zinc

L'évolution des taux de zinc plasmatique a été analysée selon les caractéristiques des sujets. À l'opposé de certaines études, le jeune âge n'a pas été identifié comme une caractéristique des sujets présentant une altération du statut nutritionnel en zinc, bien que plusieurs patients ($n=8$) étaient âgés entre 2 à 4 ans dans notre étude [52, 58]. L'évolution dans le temps des taux plasmatiques semble plutôt être expliquée par le type de greffe et le diagnostic. Les concentrations moyennes des autologues, initialement inférieures aux taux des allogéniques, deviennent significativement supérieures à J+15. L'analyse des taux plasmatiques des allogéniques et des autologues au cours des 7 prélèvements n'a pas montré de variations importantes. En fait, le regroupement par diagnostic semble influencer davantage l'évolution de ce paramètre. D'un côté, les patients avec une leucémie subissant une GCSH allogénique montrent une baisse plasmatique significative à J+15 en comparaison avec le taux mesuré initialement, un résultat analogue à ce que d'autres ont obtenu [58]. À l'opposé, les sujets avec un neuroblastome et traités par une greffe autologue présentent à J+15 une concentration plasmatique moyenne significativement supérieure à celle de l'admission. Ceci reflète probablement la différence significative des taux à J+15 des allogéniques et des autologues, discutée précédemment. Il est possible de croire que la maladie initiale et le type de régime

préparatoire auraient plus d'impact sur le zinc que le type de greffe. En effet, la préparation pour la GCSH est similaire entre les individus d'un même diagnostic. Par exemple, les neuroblastomes de stade IV sont tous soumis au même protocole à partir du diagnostic qui inclut plusieurs cycles de chimiothérapie, parfois une chirurgie et ensuite la greffe. Ainsi, la variabilité intragroupe est limitée pour ces individus. Bien que ceci ne soit pas nécessairement le cas pour les leucémies, on retrouve tout de même des similarités à l'intérieur de ce groupe comme l'emploi d'un régime myéloablatif et d'immunosuppresseurs pendant la GCSH. À l'inverse, la grande hétérogénéité du groupe « autres » pourrait expliquer l'absence d'une évolution particulière au sein de cette catégorie regroupant les deux types de greffes et divers diagnostics dont des anémies, des lymphomes et des déficits immunitaires. En partageant plusieurs caractéristiques comme la maladie sous-jacente, le type de chimiothérapie, la présence ou non de radiothérapie dans le régime préparatoire, l'intensité de l'immunosuppression et la compatibilité du donneur cela permet de mieux comprendre l'influence de ces facteurs sur le pronostic et le suivi de la GCSH au sein d'un groupe d'individus [32]. Ceci semble être aussi observé dans notre étude sur l'évaluation du statut nutritionnel en zinc devant l'importance de l'interaction du type de diagnostic sur l'évolution des taux plasmatique dans le temps.

Il est important de considérer l'histoire médicale et l'état nutritionnel à l'admission comme des facteurs distinctifs entre les diagnostics et déterminants pour l'évaluation du statut en zinc. Au départ, les taux de zinc plasmatique chez les neuroblastomes ont été cliniquement inférieurs à ceux des leucémiques. D'ailleurs, un patient neuroblastome a même présenté un état perturbé en zinc dès l'admission. À priori, ces sujets ont reçu, en comparaison avec les leucémies, une chimiothérapie dont la toxicité est plus importante au niveau hépatique et rénal [66] qui pourrait les prédisposer davantage à l'altération du statut en zinc. Parmi ces sujets, certains ont aussi dû subir une chirurgie pour retirer leur masse cancéreuse avant leur dernier cycle de chimiothérapie, soit environ 4 à 5 semaines avant la GCSH. Une telle procédure engendre une certaine dénutrition et un stress métabolique modéré qui pourrait favoriser des pertes de zinc dans l'urine. De plus, la guérison des plaies, un processus considéré anabolique, favorise une augmentation des besoins en zinc en période postopératoire [15]. En ce qui a trait aux leucémiques, le délai depuis le dernier cycle de chimiothérapie peut varier entre les patients, ce qui influence possiblement le temps de récupération et de repos pour l'organisme ainsi que

les prises alimentaires. Les patients de la catégorie « autres » ont aussi une histoire médicale très différente puisque la plupart (4/6) n'ont jamais reçu de chimiothérapie. En l'absence de désordre gastro-intestinal (diarrhée) ou d'un stress métabolique important occasionné par le cancer, la présence d'une altération des taux plasmatique de zinc est plutôt faible comparativement au reste de l'échantillon [22]. Exceptionnellement, une patiente traitée pour un déficit immunitaire a également montré un état altéré en zinc à l'admission, mais aussi à trois autres occasions durant l'étude qui pourrait s'expliquer par les épisodes de diarrhées récurrents vécus reliés à sa maladie.

Lorsqu'on regarde l'évolution de la GCSH en fonction du zinc plasmatique, on remarque qu'elle diffère entre les deux groupes également. En effet, chez les neuroblastomes, on sait que la toxicité du régime préparatoire de chimiothérapie est plus toxique pour le foie et les reins que les leucémiques mais la sévérité de la mucosite est également très importante et elle survient de 7 à 10 jours après la fin du conditionnement, donc vers J+5 [64]. Cette complication mène aussi à des pertes plus importantes de zinc par la voie intestinale via les diarrhées. L'utilisation de corticostéroïdes (dexaméthasone) lors du conditionnement pour la greffe peut également occasionner une redistribution intracellulaire du zinc plasmatique tout comme la présence d'un état inflammatoire aigu (RPA) de J0 à J+15 en raison du conditionnement [15]. La durée d'aplasie chez les greffés autologues est plus courte ce qui avantage leur évolution car le délai de prise de la greffe est plus rapide [64]. De ce fait, il en découle une durée de neutropénie et d'hospitalisation significativement plus courte que les allogéniques. D'ailleurs dans cette étude, ces périodes ont été de 3,8 et 31,8 jours pour les neuroblastomes alors que chez les leucémiques, elles ont été de 19,4 et 58,9 jours ($p < 0,01$). Ainsi pour les neuroblastomes, à J+15 la phase de récupération fonctionnelle de la moelle est bien débutée, les cellules sanguines se multiplient rapidement, les symptômes de mucosite s'atténuent et cliniquement leur état s'améliore, expliquant probablement la hausse des taux de zinc plasmatique observée. Toutefois, vers J+15 et J+21, tous les régimes myéloablatifs, à l'instar des neuroblastomes, peuvent se compliquer par la syndrome occlusif-sinusoïdale (SOS) ou *veno-occlusive disease* (VOD) comme ce fut le cas pour 2 patients de ce groupe. Une telle atteinte hépatique peut potentiellement altérer le métabolisme du zinc [19], mais ceci n'a pas été décrit dans notre étude. Le délai entre l'apparition du SOS et la fin de l'étude (30 jours post greffe) est trop court pour expliquer une

altération franche des taux plasmatiques du zinc. Effectivement, les maladies hépatiques occasionnent un risque de déficience en zinc mais l'aspect chronique semble être un élément important dans ce processus [143]. La relation entre l'altération du statut en zinc et le développement d'un SOS est inconstante dans ce groupe en raison du faible nombre d'individus. Par exemple, un sujet neuroblastome a présenté une perturbation de sa concentration plasmatique en zinc (J+5) avant le diagnostic de SOS (J+15) alors que l'autre patient montrant une telle altération à l'admission n'a subi aucune complication hépatique particulière. Le second sujet ayant présenté un SOS dans ce groupe et diagnostiqué vers J+21, n'a pas présenté de concentration en zinc altérée. Bref, nos résultats indiquent que l'altération du statut en zinc s'observe de façon précoce chez les neuroblastomes (entre l'admission et J+5) probablement en raison de l'effet cumulatif de la chimiothérapie toxique pour le foie et les reins favorisant un métabolisme altéré et des pertes accrues de zinc.

D'autre part, chez les leucémiques, la prédisposition à l'altération du statut nutritionnel en zinc contraste celle retrouvée chez les neuroblastomes. Bien que leur régime préparatoire soit myéloablatif et similaire aux neuroblastomes, leur chimiothérapie reste généralement moins toxique pour le foie ou les reins. Toutefois, certains sujets (n=3) ont été soumis à de la TBI qui pourrait encourager les perturbations des taux plasmatiques en zinc. Effectivement, l'état inflammatoire résultant de l'atteinte importante des tissus gastro-intestinaux et hépatiques engendrent des besoins augmentés ainsi que de plus grandes pertes intestinales et urinaires de ce minéral [15, 32, 112]. De par leur greffe allogénique, les leucémiques sont aussi sujets à des complications liées au développement d'une GVHD et doivent être soumis à des protocoles de prophylaxie comprenant des agents immunosuppresseurs ou antiinflammatoires. L'usage de cyclosporine, de tacrolimus ou de différents corticostéroïdes tendent respectivement à entraîner des pertes urinaires de minéraux (magnésium) et une redistribution corporelle favorisant l'hypozincémie [15, 144, 145]. Dans notre étude, tous les leucémiques au statut altéré en zinc (n=3) ont reçu ces deux types de médicaments pendant leur suivi de greffe. Toutefois, les données obtenues sont insuffisantes pour montrer un effet significatif de l'occurrence de cette relation. En ce qui concerne les complications reliées à la greffe, la GVHD et le SOS sont susceptibles d'entraîner une déficience [103]. Toutefois, l'atteinte hépatique grave et la GVHD n'expliquent pas l'altération du statut en zinc des sujets leucémiques de cette étude. En effet, les

épisodes de perturbations sont survenus avant l'apparition de ces complications. En fait, la présence d'une carence en zinc tend à prédisposer à la GVHD chez les leucémiques ($p=0,085$). Cette complication de la greffe survient lors de l'activation incontrôlée des cellules T du donneur envers les cellules endommagées du receveur suite au régime préparatoire cytoréducteur [32]. Normalement, le zinc participe aux processus de cicatrisation, de renouvellement des cellules de la muqueuse intestinale et de rétroaction négative modulant certaines réactions inflammatoires [5, 71]. La carence en ce minéral pourrait donc entraîner un environnement propice à la GVHD. Cliniquement, les leucémiques ont présenté dès J+5 une diminution de leurs taux et ce, jusqu'à atteindre un plateau vers J+21 et J+30. L'abaissement initial de la zincémie concorde avec la phase d'inflammation et d'altération des muqueuses (buccales et gastrointestinales) post-greffe secondaire au régime préparatoire. À J+15, on observe une évolution divergente de la zincémie entre les leucémiques et les neuroblastomes corrélés cliniquement avec la sortie de neutropénie et la prise de la greffe chez les neuroblastomes alors que les leucémiques sont toujours dans la phase de nadir [92, 146]. En parallèle, l'emploi de plusieurs médicaments altérant le métabolisme du zinc (immunosuppresseurs, corticostéroïdes, antibiotiques) et la phase d'inflammation prolongée des leucémiques favorisent le maintien des taux abaissés de zinc plasmatique jusqu'à J+30 [15, 34]. L'excrétion accrue de zinc dans les urines et dans les selles et l'importance de l'état inflammatoire démontré par un niveau élevé de CRP pourraient expliquer cette tendance. Toutefois, ces paramètres n'ont pas été mesurés dans la présente étude.

9.4 Apports en zinc

À ce jour, les apports en zinc n'ont pas été comptabilisés dans cette population. Le décompte quotidien de l'alimentation des patients hospitalisés et suivis pendant 30 jours après la GCSH constitue donc un élément novateur du projet. Lors d'une évaluation nutritionnelle, plusieurs méthodes peuvent être employées afin de quantifier les apports oraux mais il demeure que ces derniers peuvent être influencés par l'interprétation des parents ou des patients et être surestimés ou sous-estimés. Les apports entéraux et parentéraux, quant à eux, sont évalués plus précisément puisqu'ils sont comptabilisés à l'aide d'une pompe électronique et sont rapportés dans le dossier médical par les soins infirmiers. À la lueur des résultats obtenus, on remarque

que des apports inadéquats ou légèrement insatisfaisants en zinc n'influenceraient pas drastiquement le taux plasmatique.

9.4.1 Méthodes d'évaluation

À l'aide du journal alimentaire et du bilan de soins de 24h, trois méthodes d'évaluation des apports, incluant un nombre variable de jours (la veille, 3 jours ou 6 jours), ont été comparées en fonction du jour de prélèvement. La comparaison de ces méthodes avait pour but de déterminer la meilleure estimation de l'apport habituel en zinc étant donné les variations journalières possibles. D'un côté, la quantification des apports en zinc des patients est fortement similaire entre les différentes méthodes d'évaluation, tel que démontré par des corrélations importantes. D'un autre côté, l'analyse qualitative des apports a identifié un taux de satisfaction des besoins comparable lorsque les apports de 24h, la moyenne de 3 jours et la moyenne de 6 jours sont considérés. Ces trois méthodes de calcul des apports habituels en zinc amènent des résultats non différents statistiquement donc, l'évaluation nutritionnelle des apports en zinc reste similaire chez les patients étudiés.

9.4.2 Correspondance avec le taux plasmatique ou le statut en zinc

Étant donné l'usage du taux plasmatique de zinc comme biomarqueur nutritionnel, il a été postulé que des apports plus importants ou de qualité satisfaisante seraient associés à des concentrations de zinc plasmatique plus élevées ou normal. Nos résultats démontrent que, peu importe la méthode d'évaluation, les apports quantitatifs en zinc sont peu reliés aux taux plasmatiques pour chacun des jours de prélèvement sauf à J+30 avec les apports de 24h. D'ailleurs, il est connu qu'un changement mineur des apports ou une consommation en zinc légèrement insuffisante menant à une carence modérée n'altèrent pas les taux plasmatiques de ce minéral [6, 11, 22]. L'absence de relation entre les apports et les concentrations plasmatiques du zinc a déjà été observée auprès de différentes populations en santé : les enfants, les jeunes adultes et les personnes âgées en santé [147-149], incluant les enfants atteints de maladie inflammatoire de l'intestin [150]. Donc, peu importe la méthode employée pour évaluer les apports en ce minéral, nos résultats démontrent que ces derniers ne sont pas corrélés aux taux plasmatiques.

9.4.2.1 L'influence de l'inflammation

En oncologie pédiatrique, l'état de malnutrition est prévalent, ce qui favorise la présence de carences nutritionnelles [151]. Il a été démontré que des apports inadéquats ou légèrement insatisfaisants en zinc n'influençaient pas drastiquement son taux plasmatique. En effet, le métabolisme de ce minéral permet de maintenir des concentrations normales pendant un certain temps malgré des apports insuffisants [19, 22]. Le stress métabolique inflammatoire lors d'un cancer peut expliquer les taux qui sont généralement normaux, mais tout de même significativement inférieurs à ceux de sujets contrôles [151]. À J+5 et J+10, les analyses effectuées indiquent même une relation négative suggérant qu'en présence d'apports élevés, les concentrations de zinc sont plus basses. En parallèle, ces jours correspondent à une période d'inflammation importante suite au traitement préparatoire à la greffe qui a le potentiel d'influencer drastiquement les taux plasmatiques et les apports [64]. En effet, de plus hauts taux de marqueurs inflammatoires (CRP et IL-6) ont été mesurés 1 semaine après la greffe et ce, même chez des patients adultes sans complications reliées à l'intervention (GVHD, infection, etc.) [92]. Lors d'une RPA correspondant à l'activation du système immunitaire, un abaissement plasmatique de zinc est observé en raison de la redistribution de l'albumine, le transporteur plasmatique du zinc [12, 15, 152]. Des études incluant des sujets en soins critiques ou atteints de maladies inflammatoires chroniques montrent aussi que l'état inflammatoire entraîne la surexpression des MT ou d'autres transporteurs spécifiques au zinc. En conséquence, ils favorisent la séquestration de ce minéral à l'intérieur des cellules [88, 89, 152]. Il est probable que l'état inflammatoire présent avant la greffe et après celle-ci (phase aiguë) contribue à la redistribution du zinc circulant et nuise à la corrélation des apports et des taux plasmatiques. Selon une étude écossaise en milieu hospitalier incluant 1303 patients, hommes et femmes, il a été démontré qu'une concentration élevée de CRP, un marqueur d'inflammation systémique, rendait le taux plasmatique de zinc ininterprétable [153]. En effet, les individus montrant une CRP > 20 mg/L sont aussi caractérisés par des taux plasmatiques de zinc plus faibles lors de la répartition en quartile. Puisque dans notre étude, le niveau d'inflammation n'a pas été évalué par un tel marqueur, son influence sur les taux plasmatiques de zinc n'a pu être considérée. En revanche, on peut supposer que l'inflammation diminue parallèlement avec la réduction des symptômes gastro-intestinaux reliés à la mucosite. Ainsi, à J+30 lorsque les problèmes digestifs

sont moindres, seuls les apports de la veille sont davantage corrélés avec les concentrations plasmatiques de zinc.

9.4.2.3 L'effet de la qualité des apports

Avoir des apports suffisants durant la greffe ne semble pas être une caractéristique propre aux patients conservant un statut nutritionnel en zinc adéquat. Au contraire, il a été montré qu'un statut adéquat en zinc s'observait même lors d'apports insuffisants chez des patients. À noter que cette caractérisation des apports a été effectuée selon le BME qui était dérivé d'une étude populationnelle réalisée chez des enfants en santé [11]. Ces besoins estimés ne sont probablement pas adaptés pour les patients en GCSH étant donné la présence de facteurs de risque de la carence en zinc. D'une part, le régime préparatoire occasionne des lésions dans la muqueuse intestinale et une malabsorption secondaire chez l'ensemble des patients [33, 68]. En présence d'une mucosite sévère ou de GVHD digestive, les patients souffrent d'intolérance digestive qui limite l'alimentation. Les vomissements rendent difficile l'évaluation des apports entéraux. Les diarrhées parfois sanglantes entraînent des pertes élevées en micronutriments [27]. Ceci pourrait entraîner une augmentation des pertes intrinsèques de zinc et une réduction de son absorption [7]. D'ailleurs, il est estimé que les besoins quotidiens en zinc sont doublés lors de diarrhées chroniques [22]. D'autre part, l'usage de corticostéroïdes, d'antibiotiques à base de pénicilline, de certains diurétiques ou d'antihypertenseurs a pour effet de perturber l'homéostasie du zinc [15, 28]. Ces médicaments peuvent être utilisés lors d'une GCSH en prophylaxie ou comme traitement selon le type de greffe (allogénique vs autologue). Certains ont un effet anti-rejet (immunosuppresseurs) ou ils traitent la GVHD ou l'inflammation (corticostéroïdes), d'autres servent à prévenir ou éliminer les infections bactériennes (antibiotiques à base de pénicilline), à contrôler l'œdème (diurétiques) ou à réduire l'hypertension artérielle secondaire à la toxicité rénale (antihypertenseurs). Certains immunosuppresseurs (cyclosporine et tacrolimus) entraînent aussi des pertes importantes de minéraux via l'urine comme le magnésium. Ceci pourrait causer une perturbation des taux sanguins et un statut altéré en zinc chez des sujets suite à la GCSH car l'atteinte rénale altère la réabsorption de nutriments via les tubules rénaux [145]. Comme le zinc est légèrement excrété dans l'urine ; on peut supposer que l'emploi de ces médicaments provoque des pertes accrues de zinc. Toutefois, ceci n'a pas été évalué dans la littérature tout comme l'ajustement des besoins

en zinc en fonction de l'usage des agents pharmacologiques discutés. En résumé dans la présente étude, on remarque que les apports quantitatifs et qualitatifs en zinc influencent peu le taux ou le statut en zinc probablement parce que ces variables sont influencées par plusieurs facteurs confondants. D'une part, les apports peuvent être surestimés par les patients ou leur famille et la proportion de zinc consommé oralement ou administré via une sonde n'est possiblement pas absorbé efficacement. D'autre part, les taux de zinc plasmatique sont probablement altérés par l'état inflammatoire. Finalement, la qualification des apports est définie selon des normes établies au sein d'une population normale en santé et celles-ci sont probablement insuffisantes chez nos sujets qui font usage de certains médicaments en plus de présenter une dysfonction intestinale et rénale favorisant des pertes de zinc, un état infectieux et un stress inflammatoire important.

9.4.3 Impact du soutien nutritionnel

L'introduction d'un support nutritionnel par voie entérale ou parentérale durant le suivi est une pratique courante auprès de cette population [49]. Nos données ont d'ailleurs montré que 76% des patients ont eu recours à un soutien nutritionnel à un moment donné de l'étude. De ceux-ci, 7 patients ont reçu un apport parentéral additionné de zinc. La durée de cet apport a été variable et son utilisation s'est effectuée majoritairement entre J+5 et J+21. De plus, ce soutien nutritionnel est particulier car il procure du zinc en évitant l'étape de l'absorption intestinale. Ce processus est toutefois nécessaire lors de l'usage de la voie entérale que ce soit par l'alimentation orale ou par l'administration de solution nutritionnelle entérale via une sonde nasogastrique.

Dans cette étude, la prévalence de l'altération du statut en zinc est demeurée similaire chez les patients, peu importe le type de soutien nutritionnel utilisé. Dans la présente étude, l'AP a été exclusive chez 1 seul sujet. Les 6 autres ont eu une combinaison d'apport parentéral et entéral dont la proportion intraveineuse correspondait à environ 50% des apports. L'utilisation temporaire de l'AP dans cette étude reflète les pratiques nutritionnelles du CHUSJ et elle semble être insuffisante pour influencer distinctement l'évolution du statut en zinc. Toutefois, l'altération des taux plasmatiques de zinc chez des sujets soumis à l'AE ou l'AP systématique dès l'admission pour une GCSH a déjà été rapportée [50]. Dans les deux groupes, les

concentrations de zinc étaient diminuées en post greffe et se référant uniquement à la valeur minimale obtenue pour chaque patient [50]. Toutefois, seuls les patients sous AP ont présenté un taux moyen correspondant à un état de déficience en ce minéral. Les auteurs ont expliqué cette diminution plus sévère comme une conséquence amplifiée de la RPA lors de l'utilisation de l'AP [50]. Sauf que les patients sous AP avaient également souffert de diarrhées plus importantes, un facteur reconnu pour encourager un état de carence [50, 68]. Effectivement, l'atteinte digestive en GCSH engendre non seulement une perméabilité intestinale accrue et de la malabsorption mais aussi une perte excessive de divers nutriments [57, 68, 134]. D'ailleurs, dans une autre étude, Papadopoulou et *al.* ont mis en évidence chez des enfants (pendant la GCSH) une perméabilité intestinale accrue mesurée par des taux anormalement élevés d' α -antitrypsine dans les selles avec ou sans présence de diarrhée, ce qui pourrait expliquer l'altération des concentrations du zinc plasmatique [68]. De plus, d'autres pathologies caractérisées par des troubles gastro-intestinaux causant de la malabsorption et de la diarrhée, comme l'entéropathie environnementale, les maladies inflammatoires de l'intestin, la fibrose kystique et la maladie cœliaque, sont connues pour entraîner des pertes excessives de zinc et un état de carence [7, 15, 19, 22]. Dans ce projet-ci, le nombre de selles liquides et de jours de diarrhée est demeuré similaire entre les sujets sous AE ou AP. Les patients sous AP ont toutefois présenté une mucosite prolongée ($p < 0,01$) parfois caractéristique de l'usage de ce type de soutien. En revanche, l'évaluation de ce paramètre a été effectuée à partir des notes du dossier médical donc la présence de mucosite peut avoir été sous-estimée chez certains patients. De plus, aucune distinction n'a été faite en fonction de la sévérité de la mucosite qui comporte 4 stades. Plus la mucosite est sévère, plus l'inflammation et la malabsorption est importante [37].

D'un autre côté, la quantité et la qualité des apports en zinc n'ont pas différencié entre les patients selon leur type de soutien nutritionnel. Nos données ne peuvent être comparées à la littérature puisque ceci n'a jamais été documenté. Il est donc impossible de conclure sur l'adéquation des apports en zinc pour les sujets sous AP et AE [50]. Par ailleurs, nos résultats ont indiqué une corrélation positive significative entre les apports et les taux plasmatiques du groupe de sujets sous AP à J+15 (apport de 24h) incluant les deux types de greffe. À noter qu'il s'agissait également du jour de prélèvement où il y avait la plus forte proportion d'apports en zinc provenant de cette voie d'administration.

Il ne faut pas oublier que les apports calculés provenant de l'AE et de l'AP sont difficiles à évaluer avec précision. Tout d'abord, la présence de vomissements rend l'évaluation des apports entéraux provenant de l'alimentation orale ou de solutions entérales très approximative. De plus, ces quantités de zinc ne sont probablement pas totalement absorbées. En effet, la biodisponibilité du zinc est affectée par la sévérité de l'atteinte digestive et la composition de l'alimentation [20], ce qui complique encore plus l'évaluation des apports réels en zinc. Les apports de l'AP, quant à eux, peuvent s'avérer discutables par une capacité d'utilisation limitée. Bien que cette méthode offre aux patients un taux optimal d'administration du zinc (près de 100%) via un approvisionnement sanguin direct malgré les pertes associées aux résidus présents dans les tubulures [15], elle ne garantit pas le métabolisme adéquat de ce minéral. Étant transporté par l'albumine, toutes situations entraînant une hypoalbuminémie et un stress métabolique important viennent nuire à l'apport intraveineux de zinc et n'entraîne pas nécessairement une normalisation des taux plasmatiques [154]. Effectivement, chez des enfants gravement brûlés, la compensation en zinc via l'AP ne corrige pas l'abaissement plasmatique qui pourrait être expliqué par une hyperzincurie secondaire [154]. Finalement, les apports de l'AE sont probablement surestimés comparativement à la quantité réellement consommée et absorbée. Ceux de l'AP constituent une faible proportion des apports totaux étudiés car seulement un patient a reçu ce type de soutien nutritionnel de manière exclusive alors que chez les autres, il s'agissait d'un complément. Ceci pourrait aussi expliquer l'évolution des taux plasmatiques similaires chez les sujets, peu importe leur type de soutien. Lors d'une faible concentration de transporteur plasmatique, les apports de l'AP pourraient être rapidement éliminés par l'urine.

9.5 Observations cliniques

9.5.1 Associations avec les paramètres anthropométriques et biochimiques

Tout d'abord, nos résultats ont démontré que les données anthropométriques (poids, IMC, CB, PCT, et SMB) étaient positivement corrélées avec les taux plasmatiques de zinc. Ceci suggère que les patients se situant dans les plus faibles niveaux de percentiles d'anthropométrie présentent aussi les plus bas taux de zinc plasmatique à certains jours. Par ailleurs, les sujets ayant été identifiés avec des taux altérés de zinc sont définis par des scores d'anthropométrie

cliniquement inférieurs à ceux ayant conservé un statut adéquat. À noter que seules certaines mesures de poids corporel et un PCT sont statistiquement différents entre les individus au statut déficient ou adéquat. Ces observations corroborent l'hypothèse qu'un statut nutritionnel précaire avant et durant la GCSH est plus susceptible d'entraîner des altérations nutritionnelles telles celle du zinc. La littérature actuelle suggère qu'un état de malnutrition serait propice à la carence en zinc car sa prévalence est élevée dans certaines régions du monde où la dénutrition constitue un problème sociétal [155, 156]. Par exemple, à Dakar au Sénégal, Fiorentino *et al.*, ont évalué l'état de maigreur de 604 enfants et adolescents et celui-ci touchait plus de 50% de la population à l'étude alors que la proportion de déficience en zinc correspondait au quart de l'échantillon [155]. De plus, Jain *et al.* ont montré que plus la malnutrition aiguë est sévère, plus les taux plasmatiques de zinc sont abaissés. Par contre, plusieurs études ayant considéré la corrélation des paramètres anthropométriques et de la concentration plasmatique de zinc indiquent des résultats divergents entre les cohortes en raison du manque de contrôle des paramètres évalués [149, 150, 155, 157, 158]. D'ailleurs, notre étude a aussi mis en évidence des résultats inconsistants entre ces paramètres. Les corrélations entre les paramètres anthropométriques et les taux de zinc sont présentes à certains jours soit à J0, J+5 et J+10. Les scores sont aussi significativement différents entre les sujets avec statut altéré ou adéquat pour le poids à l'adm, J0 et J+10 et pour le PCT à J+10 seulement. Ces résultats surprennent car durant ces jours, les variables étudiées sont probablement influencées par différents facteurs confondants. D'un côté, l'état inflammatoire secondaire au régime préparatoire favorise une élévation de la CRP et une hypoalbuminémie qui tendent à abaisser les taux de zinc plasmatique [11]. Cet effet est combiné à la prise de certains médicaments engendrant des pertes accrues de zinc ou une redistribution de ce minéral, ce qui favorise aussi une réduction des concentrations mesurées [15]. D'un autre côté, l'utilisation d'un soluté intraveineux à haut débit influence les mesures anthropométriques et biochimiques puisqu'il entraîne une légère rétention liquidienne, démontrée par un rapport positif des ingesta et excréta, et une hémodilution. Le soluté est essentiel pour l'administration des médicaments et le contrôle de leur toxicité en favorisant une hyperhydratation. En conséquence, il influence positivement le poids, mais négativement la concentration d'albumine et potentiellement le taux de zinc plasmatique [151, 159]. Puisque ces cofacteurs n'ont pas été pris en compte, il est difficile d'interpréter nos résultats. Du côté de la littérature, le poids et la taille pour l'âge exprimés en score z de jeunes Chinois en santé et âgés de 6 mois à 5 ans sont

positivement corrélés aux taux de zinc plasmatique [149]. À l'opposé, dans les études d'Alves *et al.* et de Kulathinal *et al.* qui comprennent de jeunes femmes africaines (n=386) dont 96% ont un IMC normal, les corrélations entre la concentration de ce minéral et le poids, le tour de taille, le PCT ou la SMB sont très faibles [157, 160]. Les conclusions opposées de ces deux études peuvent être justifiées par une absence de contrôle de plusieurs paramètres influençant les taux plasmatiques comme l'état de jeûne ou le moment de prélèvement, des facteurs qui peuvent mener à des variations quotidiennes pouvant aller jusqu'à 20% [15]. D'autres travaux comme l'étude de Strand *et al.* chez des enfants népalais avec de la diarrhée (n=2173) ont montré des résultats non concluants quant à l'association entre la taille et le poids pour l'âge et les concentrations en zinc. Les auteurs ont expliqué que les concentrations de zinc avaient surtout été influencées par la température corporelle, le niveau de CRP, le taux d'albumine et la présence de vomissements selon les régressions linéaires multiples effectuées [158]. D'autre part, nos résultats ont aussi mis en évidence des corrélations fortes et positives entre l'albumine ou le TTR (un marqueur de l'état nutritionnel), et la concentration plasmatique et ce, à des jours semblables soit l'adm, J+5 et J+10. Ceci pourrait expliquer l'abaissement des concentrations en ce minéral observé auprès de population fortement malnutrie. Effectivement, un état de dénutrition important est également caractérisé par des troubles inflammatoires (kwashiorkor) et une altération de l'albumine [155, 156]. En bref, l'albumine et de l'état nutritionnel démontré par le poids ou la TTR se doivent d'être considéré lors de l'interprétation du statut nutritionnel en zinc par la mesure du taux plasmatique. Les corrélations inconstantes entre les concentrations plasmatiques de zinc et les paramètres étudiés (alb, TTR ou poids) peuvent être expliquées par la présence d'autres facteurs non considérés lors des analyses soit certains médicaments, la température corporelle et le niveau d'inflammation mesurée par la CRP.

9.5.2 Impact de la perte de masse maigre

Durant le suivi de GCSH, les sujets ayant un statut altéré ou adéquat en zinc démontrent cliniquement une réduction de leur masse musculaire calculée à l'aide de la CB et du PCT. Par contre, seuls ceux ayant conservé des taux normaux ont présenté une détérioration statistiquement significative de ces mesures à J+21 et J+30 selon certaines données évaluées précédemment. Cette conséquence a été associée à l'état inflammatoire secondaire au régime préparatoire cytoréducteur, à la prise de divers médicaments et à la modification des besoins

pour la reconstitution de la moelle osseuse qui entraîne, entre autres, l'altération du métabolisme des protéines et de certains micronutriments [64, 159]. Une balance azotée négative a été avancée par plusieurs auteurs et elle a été démontrée suite à un catabolisme musculaire et aux pertes intestinales protéiques importantes lors de la GCSH avec ou sans GVHD [57, 64, 68, 134].

Une perte de masse musculaire importante en présence d'un stress métabolique chronique mène ultimement au diagnostic de cachexie définie comme un syndrome métabolique complexe lié à une maladie sous-jacente et caractérisé par une perte musculaire avec ou sans perte de graisse. Elle est commune chez les patients atteints d'un cancer, car les deux tiers en souffrent, mais elle se présente aussi lors de choc septique, de trauma, du SIDA et de maladie chronique inflammatoire comme la défaillance cardiaque, l'obstruction pulmonaire et la dysfonction rénale [25, 161]. Étant donné les conséquences de la cachexie menant aussi à l'anorexie, l'inflammation systémique, le retard de croissance pédiatrique et l'hypogonadisme, Siren et Siren ont avancé que la dyshoméostasie du zinc serait un élément capital de ce processus [161]. Bien que nos patients n'aient pas souffert de cachexie, ils semblent présenter des similarités avec certains stades précurseurs de ce phénomène.

Initialement, la RPA et un état inflammatoire persistant entraînent une cascade métabolique qui stimule la synthèse protéique hépatique menant à l'élévation des concentrations de la CRP et des cytokines proinflammatoires. Pour ce faire, le foie capte davantage d'acides aminés mais aussi du zinc en raison d'une activation parallèle des transporteurs membranaires situés sur cet organe [88, 161]. Afin de répondre à cette demande accrue par le foie, le catabolisme protéique périphérique s'élève alors que la synthèse est réduite, causant ainsi une redistribution chronique du zinc provenant des muscles vers le plasma, puis vers le foie, et vice-versa durant la RPA. Lorsque la cachexie est installée, une accumulation de zinc dans le muscle squelettique est observée tant chez les humains que chez des modèles animaux. De plus, il y aurait implication parallèle du zinc dans l'activation d'une voie métabolique appelée ubiquitine-protéasome et connue pour participer à la perte de masse musculaire associée à la cachexie [161, 162]. Ceci a été démontré par l'injection d'un chélateur de zinc (α -Trinisol) chez des souris cancéreuses qui a résulté en une atrophie et une accumulation moindre de zinc musculaire comparé aux souris atteintes de tumeurs n'ayant pas reçu le chélateur [162]. En conséquence, les taux circulants de zinc plasmatique demeurent normaux mais ils sont significativement abaissés

comparativement aux contrôles sains. Dans cette situation, les sujets souffrent d'une déficience fonctionnelle en zinc qui expliquerait ensuite l'anorexie, l'hypogonadisme et le retard de croissance en pédiatrie survenant lors de cachexie [161]. Le taux plasmatique en ce minéral n'est donc pas toujours un indicateur absolu et l'interprétation de ce paramètre reste discutable. Des sujets atteints d'anorexie liée au cancer ont montré une concentration moyenne en zinc normale qui rappelle celle évaluée auprès d'une cohorte de jeunes patientes souffrant d'anorexie nerveuse, donc à très grand risque de carence en zinc occasionné par leur état de privation [5, 161].

D'un autre côté, il est probable que le plus grand catabolisme protéique mesuré chez certains patients ait permis de conserver un statut adéquat en zinc vu la redistribution secondaire dans le plasma. En accord avec cette hypothèse, l'étude de Di Toro et *al.* ciblant des enfants obèses ayant subi un régime hypocalorique permettant une perte de poids rapide, a observé une réduction importante de masse protéique et une élévation significative des taux plasmatiques en zinc [163]. Cette étude a rapporté que seuls les 22 enfants soumis à un régime très faible en énergie ont subi une diminution importante de leur SMB évaluée par la CB et le PCT ainsi qu'une élévation du zinc plasmatique. De plus, la quantité de zinc consommée durant le régime était comparable aux apports habituels avant et après l'introduction de la diète. Le muscle comprend plus de 60% de la distribution corporelle en ce minéral donc un catabolisme protéique pourrait entraîner la libération du zinc contenu dans les fibres musculaires, ce qui explique l'élévation ou le maintien des taux plasmatiques observés [6, 161, 163]. Ce phénomène est susceptible d'expliquer pourquoi nous observons un statut normal en zinc chez les sujets de notre étude malgré une détérioration importante de la CB et de la PCT.

9.5.3 Corrélations avec les paramètres biochimiques

L'albuminémie tend à expliquer les taux de zinc observés mais son influence est limitée selon les jours dépendamment de la prise de médicament, la présence de diarrhées et le niveau d'inflammation. Malheureusement, comme ces paramètres n'ont pas tous été pris en considération dans cette étude, leurs effets ne peuvent être établis. En ce qui concerne la phosphatase alcaline, son activité a surtout été influencée par la GCSH. En effet, tous les sujets ont présenté une réduction progressive des taux de PAL durant le suivi. Cette métallo-enzyme est dépendante du zinc, car celui-ci entre dans sa structure et influence son activité [12]. Par

conséquent, le niveau d'activité de cette enzyme pourrait s'utiliser comme indicateur précoce du statut nutritionnel en zinc. Selon la littérature, les individus déficients en zinc présentent une activité réduite de la PAL située dans la membrane de l'entérocyte qui se normalise par la supplémentation en ce minéral [152].

Durant la GCSH, nous avons trouvé des corrélations inconstantes entre l'activité de la PAL et le zinc plasmatique. De plus, l'évolution de l'activité de la PAL ne dépend pas du statut en zinc (adéquat ou altéré). Les résultats des études rapportant la relation entre ces deux variables auprès de patients ayant subi une GCSH sont plutôt divergents [52, 58, 93]. Une seule corrélation importante entre les taux de zinc et les niveaux d'activité de la PAL a été identifiée [52]. Tous les résultats mesurés auprès des 28 enfants recrutés durant l'étude ont été regroupés pour l'analyse. Toutefois, la distinction des corrélations selon le moment de prélèvement avant, pendant ou après la greffe n'a pas été effectuée comme ce fut le cas dans notre étude. Lorsque le temps d'analyse a été considéré, des auteurs ont présenté graphiquement une évolution similaire des moyennes de zinc et de la PA durant la GCSH [58, 93]. Hadjibabaie et *al.* a été la seule à présenter des résultats statistiques non-significatifs entre ces deux variables chez des adultes ayant subi un GCSH. D'ailleurs, des études populationnelles et une revue de littérature ont conclu que la PAL n'agissait pas comme un marqueur sensible aux modifications des apports en zinc et donc que ce paramètre était peu utile en tant qu'indicateur précoce du statut nutritionnel en zinc [18, 21].

D'un autre côté, dans notre étude, les taux moyens de PAL enregistrés après la greffe dans notre étude sont significativement inférieurs à la moyenne mesurée à l'admission. Cette évolution dans le temps demeure aussi contraire aux données présentées dans la littérature auprès de populations pédiatriques semblables [52, 58]. Il a été observé que l'activité de la PAL revient au niveau initial à J+30 malgré un abaissement significatif 1 à 2 semaines après une greffe similaire. À l'inverse, les taux de PAL sont demeurés abaissés à J+30 chez nos 21 patients. Toutefois, en comparant les niveaux d'activité de PAL (UI/L) des autres études, ceux de notre étude semblent cliniquement plus faibles [58]. La PAL est une enzyme localisée sur la membrane cellulaire de divers tissus comme le foie, les os, l'intestin, etc. L'activité qui est mesurée dans le plasma ne permet pas de différencier l'origine de cette enzyme. D'une part, elle est normalement plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez l'adulte. En pédiatrie,

elle provient principalement de l'os en raison du renouvellement osseux durant la croissance et de l'activité des ostéoblastes; elle varie donc énormément en fonction de l'âge des sujets [164]. Il est donc difficile d'évaluer la normalité de la PAL ou de comparer les taux auprès d'autres échantillons incluant des enfants et des adolescents d'âges différents ou des adultes. D'autre part, l'élévation du niveau d'activité de la PAL peut refléter une atteinte hépatique quelconque. D'ailleurs Uckan *et al.* ont rapporté des taux plus élevés de prévalence de GVHD aiguë et de SOS ainsi qu'une plus grande utilisation de l'AP comparativement à ce qui a été évalué dans la présente étude. Une élévation secondaire de la PAL est observée lors d'un SOS et parfois lors d'une GVHD s'il elle se manifeste principalement au niveau du foie [122]. De plus, l'usage prolongé de l'AP tend aussi à perturber la fonction hépatique chez les sujets *nil per os* (NPO), car ceci mène à la cholestase et à l'élévation de la PAL [165]. Ce type d'alimentation a été peu utilisé dans l'étude actuelle comparativement aux autres projets similaires [52, 58]. Donc, l'évolution différente du niveau de PAL dans notre étude pourrait s'expliquer par une moins grande atteinte hépatique chez nos sujets pour la période observée. Malgré la présence de SOS chez certains de nos patients (n=6), les taux de PAL n'ont pas subi de modifications importantes chez ces sujets comparativement à ceux ne présentant pas ce problème d'obstruction hépatique.

9.5.4 Complications cliniques

Un des intérêts de cette étude consistait à évaluer les complications cliniques de la GCSH qui sont également associées à l'altération du statut nutritionnel en zinc. Puisque ce minéral joue un rôle multifonctionnel dans l'organisme, les conséquences potentielles d'une carence ou d'apports insuffisants sont nombreuses. Un manque de zinc est susceptible de nuire à l'hématopoïèse en prolongeant le temps de récupération de la moelle osseuse mesuré par les neutrophiles (valeur absolue de neutrophiles $> 5 \times 10^3$ cellules/ μ L), d'altérer la muqueuse intestinale en aggravant les diarrhées, de favoriser un état inflammatoire en prolongeant la durée de la mucosite et en augmentant la prévalence de GVHD ou de SOS, et de nuire au système immunitaire en favorisant un état infectieux évalué par davantage d'épisodes fébriles. Les sujets au statut altéré pourraient également présenter une durée d'hospitalisation prolongée.

Les résultats de cette étude ne démontrent pas de différences significatives entre les sujets comparés, selon leur statut en zinc. Cliniquement, ceux altérés en zinc lors de la GCSH ont été caractérisés par une durée prolongée de mucosite et de neutropénie, un plus grand nombre

d'épisodes fébriles et des diarrhées plus intenses (nombre de jours et nombre de selles). Cependant, la faible puissance statistique de l'étude n'a pas permis de conclure qu'individuellement ces problèmes sont réellement plus importants chez les patients au statut perturbé. Similairement, quelques études ont rapporté des résultats non significatifs lors de l'évaluation des complications cliniques selon le statut en zinc des sujets [52, 58]. Toutefois, si l'on considère l'ensemble des complications expérimentées, les sujets identifiés par une hypozincémie en présentent davantage et ce, de manière significative (rapport de cotes : 1,5) [58]. Dans une autre étude, l'impact du statut en ce minéral sur la durée de reprise de la moelle s'est également avéré non-significatif alors que de plus fréquents épisodes fébriles ont été évalués lorsque les taux de zinc plasmatique étaient sous le seuil de normalité [52]. Il a aussi été rapporté que la température corporelle était inversement corrélée à la concentration en zinc du plasma en raison du processus inflammatoire engendrant une redistribution vers le compartiment intracellulaire. Ceci expliquerait probablement mieux la relation entre ces variables lors de la GCSH, autrement dit qu'en présence d'un état fébrile, les taux plasmatiques de zinc s'abaissent [158]. En effet, en présence d'une température corporelle élevée (>38°C) les taux plasmatiques moyens mesurés chez nos patients sont significativement inférieurs à ceux documentés lors d'un état normal ($p < 0,01$).

À noter que l'évaluation du délai de prise du greffon et des complications en fonction du statut en zinc peut être biaisée étant donné les différents facteurs influençant l'évolution de celles-ci. Certains patients, en particulier les greffes autologues ou ceux dont la source de cellules souches provient de sang de cordon ou de sang périphérique, ont reçu un médicament nommé *granulocyte-colony-stimulating factor* (GCSF). Cet agent pharmaceutique a pour but de stimuler la croissance des cellules de la moelle incluant les globules blancs et ainsi de favoriser la reprise de l'hématopoïèse [31]. Il devient difficile d'isoler l'effet potentiel d'une altération du statut en zinc sur le temps de récupération fonctionnelle de la moelle osseuse défini par le décompte des neutrophiles ($>5 \times 10^3$ cellules/ μ L). Effectivement, la prolifération de ces cellules est accélérée par l'emploi du GCSF chez plusieurs patients dans l'étude ($n=11$) comparativement aux autres sujets ($n=10$) qui en n'ont pas reçu. Chez les sujets restants ($n=10$) la récupération de la moelle osseuse suit un processus normal en l'absence de ce médicament, la durée est cliniquement prolongée dans le groupe « altéré » mais ce résultat n'est pas significatif d'un point de vue statistique. La source de cellules souches et la quantité présente

dans le greffon sont aussi des facteurs influençant la durée de la prise de la moelle osseuse [29]. De manière similaire, la présence de diarrhées peut également être influencée par la prise d'antibiotiques en prophylaxie qui peuvent rendre les selles liquides. Les épisodes fébriles, quant à eux, ne sont pas nécessairement liés à une infection car une grande proportion des épisodes de neutropénie fébrile est restée non identifiée suite aux tests de culture microbiologique [166]. L'étude observationnelle prospective italienne de Castagnola, *et al.* n'a pu détecter la source infectieuse de la fièvre dans 79% des cas alors que seulement 10% des épisodes de neutropénie fébrile étaient d'origine bactérienne. Effectivement, il est possible que les sujets voient leur température corporelle s'élever sans foyer infectieux en raison de certains médicaments dont le GCSF, de leur cancer encore présent, d'une transfusion, d'une thrombose du cathéter ou des suites d'une autre réaction inflammatoire (mucosite, GVHD ou SOS) [167]. Bien que l'épisode fébrile constitue une donnée clinique accessible et peu coûteuse, il n'est pas le meilleur indicateur d'une infection. De plus, plusieurs composantes de la GCSH, autres que le statut nutritionnel en zinc, influencent le risque d'infection. En effet, le type de greffe et de greffon ainsi que le régime préparatoire définissent le degré d'immunosuppression et la sévérité de l'atteinte des muqueuses qui constituent des facteurs de risque infectieux [28]. En ce qui concerne la prévalence de GVHD ou de SOS, les données colligées sur seulement 30 jours et la faible puissance statistique de notre échantillon n'ont pas permis d'identifier un effet quelconque de l'altération des taux de zinc. Toutefois, cette perturbation du zinc plasmatique tend à prédisposer à la GVHD ($p=0,08$). En bref, les facteurs contribuant aux complications cliniques sont multiples et il peut être difficile d'associer leur prévalence ou leur sévérité à l'altération du statut en zinc dans un tel contexte très complexe.

9.6 Impacts cliniques de l'étude

Suite à cette étude, il a été identifié qu'une certaine proportion de patients admis au CHUSJ pour une GCSH présentent une déficience en zinc pendant le suivi aigu. Parallèlement, les conséquences d'une telle altération constituent des enjeux d'intérêt pour la GCSH. À court terme, ce problème peut influencer l'évolution clinique des enfants en retardant la guérison et la reprise de l'hématopoïèse ainsi qu'en favorisant des réactions immunitaires tels que ceux observés lors de GVHD. À long terme, ces patients souffrent de problèmes gustatifs, osseux,

gonadiques et de retard de croissance tout comme les individus présentant une carence en zinc franche [1, 78, 109]. Étant donné les conséquences potentielles du manque de ce minéral qui, cliniquement, pourraient entraîner de plus nombreuses complications en phase aiguë, des considérations pratiques seraient à instaurer. Tout d'abord, l'identification des sujets à risque d'une altération plasmatique de zinc devrait être faite selon les facteurs précipitants ou les caractéristiques identifiées. Présentement, les apports habituels en zinc ayant été calculés auprès des patients semblent peu participer à ce phénomène. D'autres indices seraient à favoriser comme les sujets souffrant de diarrhées importantes, subissant un stress inflammatoire majeur, possédant un profil pharmacologique qui favorise de plus grandes pertes urinaires de ce minéral ou ceux présentant un petit poids pour l'âge (<25^e percentiles) pour reconnaître le risque d'hypozincémie.

Les résultats de cette étude pilote ne justifient pas l'implantation d'une supplémentation en zinc chez les sujets à risque d'hypozincémie. Malgré le fait que plusieurs patients ont subi une telle perturbation, les taux plasmatiques tendent naturellement à se normaliser et aucune conséquence particulière n'a été associée à cette altération. Il est à noter que le biomarqueur du statut en zinc, le taux plasmatique, constitue l'étalon d'or pour l'évaluation nutritionnelle de ce minéral au niveau des populations alors qu'au niveau individuel, son interprétation peut être biaisée [6, 21, 160]. En effet, il est fortement influencé par différents facteurs pouvant nuire à son interprétation, surtout chez des sujets malades ou hospitalisés en situation de stress métabolique [15, 21]. Il a été recensé que le zinc plasmatique est insensible à la déficience modérée d'apport [18, 19]. C'est pourquoi certains auteurs parlent d'une déficience fonctionnelle qui perturbe le métabolisme du zinc et peut affecter la croissance des enfants malgré des taux plasmatiques normaux [168]. En l'absence d'un indicateur du statut nutritionnel sensible à de faibles apports en zinc et puisque ce minéral est associé à diverses fonctions essentielles, qu'un état de manque entraîne des effets adverses connus et que sa toxicité est faible, Krebs suggère qu'un essai de supplémentation est justifié chez un enfant présentant une condition à risque de carence [19]. Ainsi, certaines pathologies gastro-intestinales occasionnant des diarrhées aiguës constituent des conditions cliniques à risque d'une déficience en zinc où une supplémentation est recommandée [15, 19, 22, 169]. Toutefois, il n'existe aucune indication concernant la population pédiatrique ayant fait l'objet de la présente étude.

9.7 Forces et faiblesses de l'étude

Les forces de ce travail proviennent de l'échantillonnage, la rigueur scientifique entourant le moment de prélèvement et l'évaluation nutritionnelle des apports en zinc. En effet, les sujets ont été recrutés selon une logique voulant respecter les effectifs du CHUSJ, ce qui a permis d'observer la prévalence de l'altération des taux de zinc au sein de cette population particulière. Puisque les prises de sang étaient effectuées le matin et en état postprandial pour tous les sujets, ceci nous a permis de contrôler deux facteurs connus pour influencer la zincémie. Les analyses statistiques ont aussi respecté l'indépendance des données puisque les analyses ont été menées selon les jours de prélèvement. Ceci fait en sorte que les résultats sont davantage comparables entre eux en plus de favoriser une meilleure interprétation des données. Ensuite, la récolte des journaux alimentaires et le calcul des apports en zinc ont été faits systématiquement par une nutritionniste permettant de documenter professionnellement ces informations. Ces données sont novatrices puisque les apports en zinc d'enfants ayant subi une GCSH n'ont pas été évalués à ce jour dans la littérature.

Les faiblesses de cette étude se rapportent surtout au fait que de nombreuses variables telles le niveau d'inflammation, la prise de médicaments et la concentration de zinc dans l'urine et les selles n'ont pu être considérées dans les analyses puisque plusieurs facteurs ont limité leur considération. D'une part, le dosage de CRP mesurant l'inflammation n'est pas réalisé de routine lors du suivi de GCSH entre autres parce que sa synthèse est influencée par le foie. Avant ou pendant la GCSH, la dysfonction hépatique est fréquente, ce qui peut venir biaiser l'évaluation de ce paramètre. De plus, cette analyse aurait occasionné des coûts supplémentaires que nous n'avons pas budgétés. D'autre part, l'impact réel des médicaments sur l'abaissement plasmatique du zinc par l'accroissement des pertes urinaires demeurent peu documentés dans la littérature chez ces patients. Ainsi, les résultats obtenus, en ce qui concerne les apports en zinc et les taux plasmatiques demeurent discutables et les explications sont variables et hypothétiques. L'évaluation des pertes urinaires et l'analyse des selles auraient aussi permis d'améliorer la compréhension du problème de carence. Toutefois, ceci nécessite une collecte rigoureuse via l'installation de sonde urinaire qui semble peu acceptable éthiquement et dangereuse d'un point de vue infectieux pour les patients. L'analyse des selles, quant à elle, nécessite leur collecte complète durant 24h et nécessite une implication importante de la part du

patient et de sa famille qui sont déjà préoccupés par l'intervention. De plus, la collecte des échantillons doit être effectuée par une personne désignée et formée. D'un autre côté, le risque de perte ou d'invalidité des échantillons est grand lors de diarrhées très liquides et incontrôlables nécessitant le port d'une couche chez de nombreux patients durant une mucosite sévère ou une GVHD. Finalement, le faible nombre de sujets recrutés pour l'étude constitue aussi une limite aux résultats et aux conclusions de l'étude.

9.8 Perspectives de recherche

Dans le futur, il serait intéressant de préciser les causes de l'altération du statut nutritionnel en zinc en documentant davantage les facteurs précipitants. Le développement d'une nouvelle méthode d'évaluation des pertes de zinc permettrait de documenter prospectivement celles-ci plus facilement en présence de diarrhées et selon la prise de médicaments. La redistribution intracellulaire pourrait être évaluée selon l'état inflammatoire, soit par la température corporelle et le taux de CRP, soit par l'usage de certains médicaments (corticostéroïdes). Ensuite, une future étude documentant l'effet d'une intervention visant à compenser l'abaissement plasmatique par une supplémentation en zinc pourrait être effectuée chez cette population dans le but de limiter les effets délétères d'une perturbation dans le métabolisme du zinc. Comme la quantité requise de zinc pour prévenir l'altération des taux de zinc demeure pour le moment inconnue dans cette population, une étude pourrait comparer l'impact de différentes doses de zinc sur les taux plasmatiques et la prévalence du statut altéré en zinc après la greffe en fonction d'un groupe contrôle sans supplémentation. L'administration de suppléments à différentes doses pourrait être débutée dès l'admission par la voie d'alimentation habituelle et ajustée au besoin selon l'instauration d'un soutien nutritionnel parentéral ou entéral via un TNG. Les quantités pourraient également être ajustés à la hausse afin de compenser les plus grandes pertes de ce minéral durant l'intervention comme lors de diarrhées ou la prise de certains médicaments. De plus, le risque associé à l'administration de zinc est moindre puisque ce minéral est peu toxique et non carcinogène [4, 19], mais par un phénomène de compétition, la supplémentation excessive peut nuire à l'absorption du cuivre lorsque le total des apports dépassent un ratio zinc/cuivre de 15:1[12]. L'altération du statut en cuivre étant donc la variable limitante d'une supplémentation entérale et parentérale, il est

recommandé de surveiller cet autre oligoélément en parallèle dans le plasma [12, 15]. Finalement, l'effet de l'intervention pourrait être analysé en fonction des paramètres cliniques communs entre le manque de zinc et les complications de la GCSH. L'impact de la supplémentation sur la durée de l'atteinte des muqueuses, la sévérité des diarrhées, la présence de désordre inflammatoire menant à la GVHD et aussi la dysgueusie pourraient être étudiés. Les individus recrutés seraient plus homogènes en termes de diagnostic afin de présenter un risque comparable de ces problèmes dès l'admission. Cette évaluation permettrait ainsi de constater l'efficacité de la supplémentation précoce en ce minéral sur la prévalence ou la sévérité des diarrhées, de la mucosite, de la GVHD et des infections.

Conclusion

L'évaluation du statut nutritionnel en zinc proposée par ce projet de recherche a permis de démontrer que 43% des enfants suivant un protocole de GCSH au CHUSJ présentent une altération du statut nutritionnel en zinc à un moment ou l'autre d'une période d'observation pré- et post-greffe totalisant 37 jours. La proportion de sujets présentant une telle perturbation s'est avérée similaire peu importe le type de greffe (autologue ou allogénique) ou le diagnostic (neuroblastome, leucémie ou autre). L'évolution des taux plasmatiques de zinc dans le temps diffère en fonction du type de greffe ce qui pourrait expliquer les variations distinctes de ce paramètre durant le suivi entre les leucémies (greffe allogénique) et les neuroblastomes (greffe autologue). La quantification et la qualification des apports n'ont pas contribué à expliquer l'altération observée. Effectivement, de plus faibles apports n'ont pas été spécifiquement associés aux sujets ayant connu une altération de leur statut en zinc durant la période d'observation. L'étude a aussi mis en évidence que la voie d'administration des apports via l'alimentation orale ou le support entéral par sonde, avec ou sans combinaison d'alimentation parentérale, ne permettait pas de prévenir l'hypozincémie. Ce projet a également identifié qu'à l'admission, les sujets à risque d'une altération du statut en zinc se définissent par un profil de poids pour l'âge abaissé (<25^e percentile) comparé à ceux ayant conservé un statut adéquat. La corrélation entre le poids et le taux plasmatique de zinc est demeurée constante durant les premiers jours du suivi (jusqu'à J+15). Le lien entre l'anthropométrie et le statut en zinc est aussi renforcé du côté biochimique puisque la préalbumine, un marqueur de l'état nutritionnel global, a été corrélée aux taux de zinc plasmatique aux mêmes moments. Malgré la conservation du poids et de l'IMC des sujets durant le suivi, certains ont présenté une perte de masse musculaire. L'état de catabolisme accru associé à la GCSH peut expliquer ce phénomène et aussi entraîner une dyshoméostasie du zinc. En ce qui concerne la phosphatase alcaline, son activité semble surtout dépendre des conséquences de la GCSH et non du statut en zinc. Finalement, les sujets présentant des taux altérés en zinc ont cliniquement (mais non statistiquement) présenté une mucosite et une neutropénie prolongée, des diarrhées plus importantes et une tendance au développement de GVHD.

Les causes de l'altération du statut en zinc sont multifactorielles étant donné les différents facteurs pouvant entraîner l'altération du métabolisme de ce minéral menant à l'abaissement des taux plasmatiques. En effet, le régime préparatoire, la médication et les complications potentielles altèrent la fonction rénale, les muqueuses de l'intestin et engendrent un stress inflammatoire important qui peuvent prédisposer à un état de déficience. Les patients présentent une hypoalbuminémie, un catabolisme accru et éprouvent une intolérance digestive occasionnant une redistribution du zinc plasmatique, de la malabsorption et des pertes importantes de zinc. Ainsi, les besoins nutritionnels en ce minéral sont augmentés chez ces enfants mais ils demeurent inconnus. Des lignes directrices de supplémentation en ce minéral existent dans la littérature auprès d'autres populations pédiatriques souffrant notamment de diarrhées [170-172]. Davantage de documentation entourant les facteurs précipitants de cette altération ainsi que les effets d'un apport probablement insuffisant en zinc durant la GCSH serait favorable pour ces jeunes patients luttant pour leur vie et subissant plusieurs complications de cette intervention à court et à long terme. En effet, un manque marginal en ce minéral n'est pas banal dans cette population puisqu'elle tend à favoriser un plus grand risque d'infection pouvant s'avérer mortelle lors de la GCSH [29]. De plus, les diarrhées portent atteinte à la qualité de vie des patients, et une supplémentation en zinc est efficace dans d'autres populations à risque de cette carence pour réduire la prévalence et la durée de ce problème [29, 50, 171]. Afin d'améliorer l'évaluation de l'état nutritionnel en zinc un transfert des connaissances acquises lors de cette étude par le biais d'une sensibilisation auprès des équipes médicales, incluant les médecins et les professionnels tels que le personnel des soins infirmiers, de la pharmacie et de nutrition, devrait être initiée. Des études complémentaires favorisant la documentation des causes et des conséquences de cette altération de même que l'évaluation d'une supplémentation en zinc seraient favorables afin d'appuyer l'importance du rôle du zinc durant la GCSH. Ceci dans le but de réduire la prévalence de l'hypo-zincémie et potentiellement ses conséquences, permettant ainsi d'améliorer les soins aux patients durant cette intervention médicale complexe.

Bibliographie

1. Prasad, A.S., *Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model*. The American Journal of Clinical Nutrition, 1991. **53**(2): p. 403-12.
2. Moynahan, E.J., *Acrodermatitis Enteropathica: A Lethal Inherited Human Zinc-Deficiency Disorder*. The Lancet, 1974. **304**(7877): p. 399-400.
3. Majhail, N.S., et al., *Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(11): p. 1863-9.
4. Maret, W. and H.H. Sandstead, *Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation*. J Trace Elem Med Biol, 2006. **20**(1): p. 3-18.
5. Corbo, M.D. and J. Lam, *Zinc deficiency and its management in the pediatric population: a literature review and proposed etiologic classification*. J Am Acad Dermatol, 2013. **69**(4): p. 616-624 e1.
6. Brown, K.H., et al., *International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control*. Food Nutr Bull, 2004. **25**(1 Suppl 2): p. S99-203.
7. Young, G.P., et al., *Zinc deficiency in children with environmental enteropathy-development of new strategies: report from an expert workshop*. Am J Clin Nutr, 2014. **100**(4): p. 1198-207.
8. Raiten, D.J., et al., *Executive summary--Biomarkers of Nutrition for Development: Building a Consensus*. Am J Clin Nutr, 2011. **94**(2): p. 633S-50S.
9. World Health Organization, F.a.A.O.o.t.U.N., *Vitamin and mineral requirements in human nutrition*. 2004. p. 230.
10. Shils, M.E. and M. Shike, *Modern Nutrition in Health and Disease, 10e*. 2006, Lippincott Williams & Wilkins. Ch. 13, p. 281.
11. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. 2001, The National Academies Press. Ch. 12, p. 462,466,468-470.
12. Otten, J.J., J.P. Hellwig, and L.D. Meyers, *DRI, dietary reference intakes : the essential guide to nutrient requirements*. 2006, National Academies Press: Washington, D.C. Ch. III, p. 403.
13. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*, J.J. Otten, J.P. Hellwig, and L.D. Meyers, Editors. 2006, The National Academies Press. Ch. III, p. 402.
14. Erdman, J.W., I.A. MacDonald, and S.H. Zeisel, *Present Knowledge in Nutrition*. 2012, Wiley. Ch. 34, p. 525.
15. Livingstone, C., *Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition*. Nutr Clin Pract, 2015. **30**(3): p. 371-82.
16. King, J.C., D.M. Shames, and L.R. Woodhouse, *Zinc homeostasis in humans*. J Nutr, 2000. **130**(5S Suppl): p. 1360S-6S.
17. Dubost, M., *La nutrition*. 2005, Chenelière éducation. Ch. 7, p. 177.
18. Lowe, N.M., K. Fekete, and T. Decsi, *Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review*. The American Journal of Clinical Nutrition, 2009. **89**(6): p. 2040S-2051S.

19. Krebs, N.F., *Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice*. Ann Nutr Metab, 2013. **62 Suppl 1**: p. 19-29.
20. Roohani, N., et al., *Zinc and its importance for human health: An integrative review*. J Res Med Sci, 2013. **18**(2): p. 144-57.
21. Gibson, R.S., et al., *Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence*. Br J Nutr, 2008. **99**(3).
22. Krebs, N.F., L.V. Miller, and K.M. Hambidge, *Zinc deficiency in infants and children: a review of its complex and synergistic interactions*. Paediatr Int Child Health, 2014. **34**(4): p. 279-88.
23. Mack, D., et al., *Acrodermatitis enteropathica with normal serum zinc levels: diagnostic value of small bowel biopsy and essential fatty acid determination*. Gut, 1989. **30**(10): p. 1426-9.
24. Galloway, P., D.C. McMillan, and N. Sattar, *Effect of the inflammatory response on trace element and vitamin status*. Ann Clin Biochem, 2000. **37 (Pt 3)**: p. 289-97.
25. Elliott, L., et al., *The clinical guide to oncology nutrition*. 2006, American Dietetic Association: Chicago, Ill. Ch. 8, 12, p. 76-79, 84, 126, 131, 136.
26. Thomas, E.D., et al., *Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy*. N Engl J Med, 1957. **257**(11): p. 491-6.
27. Mehta, P., *Pediatric Stem Cell Transplantation*. 2004, Jones & Bartlett Learning. Ch. I, V, p. 3, 70-75.
28. Copelan, E.A., *Hematopoietic stem-cell transplantation*. N Engl J Med, 2006. **354**(17): p. 1813-26.
29. Yesilipek, M.A., *Hematopoietic stem cell transplantation in children*. Turk Pediatri Ars, 2014. **49**(2): p. 91-8.
30. Pulsipher, M.A., et al., *National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for pediatric-specific long-term follow-up guidelines*. Biol Blood Marrow Transplant, 2012. **18**(3): p. 334-47.
31. Ljungman, P., et al., *Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009*. Bone Marrow Transplant, 2010. **45**(2): p. 219-34.
32. Mallhi, K., et al., *Hematopoietic cell transplantation and cellular therapeutics in the treatment of childhood malignancies*. Pediatr Clin North Am, 2015. **62**(1): p. 257-73.
33. Lipkin, A.C., P. Lenssen, and B.J. Dickson, *Nutrition issues in hematopoietic stem cell transplantation: state of the art*. Nutr Clin Pract, 2005. **20**(4): p. 423-39.
34. Dhir, S., M. Slatter, and R. Skinner, *Recent advances in the management of graft-versus-host disease*. Arch Dis Child, 2014. **99**(12): p. 1150-7.
35. Akbulut, G., *Medical Nutritional Therapy in Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)*. International Journal of Hematology & Oncology/UHOD: Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi, 2013. **23**(1).
36. Sung, L., et al., *Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation*. BMJ Support Palliat Care, 2015.

37. Hayashi, H., et al., *Polaprezinc prevents oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation*. *Anticancer Res*, 2014. **34**(12): p. 7271-7.
38. Carlotto, A., et al., *The economic burden of toxicities associated with cancer treatment: review of the literature and analysis of nausea and vomiting, diarrhoea, oral mucositis and fatigue*. *Pharmacoeconomics*, 2013. **31**(9): p. 753-66.
39. Corbacioglu, S., et al., *Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation*. *Expert Rev Hematol*, 2012. **5**(3): p. 291-302.
40. Dignan, F.L., et al., *BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation*. *Br J Haematol*, 2013. **163**(4): p. 444-57.
41. Ho, V.T., C. Revta, and P.G. Richardson, *Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies*. *Bone Marrow Transplant*, 2008. **41**(3): p. 229-37.
42. Triplett, B.M., et al., *Escalation to High-Dose Defibrotide in Patients with Hepatic Veno-Occlusive Disease*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. **21**(12): p. 2148-53.
43. McDonald, G.B., et al., *Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients*. *Ann Intern Med*, 1993. **118**(4): p. 255-67.
44. Fan, C.Q. and J.M. Crawford, *Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease)*. *J Clin Exp Hepatol*, 2014. **4**(4): p. 332-46.
45. Cheuk, D.K., *Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: Prophylaxis and treatment controversies*. *World J Transplant*, 2012. **2**(2): p. 27-34.
46. Carpenter, P.A. and M.L. Macmillan, *Management of acute graft-versus-host disease in children*. *Pediatr Clin North Am*, 2010. **57**(1): p. 273-95.
47. Lemal, R., et al., *Could enteral nutrition improve the outcome of patients with haematological malignancies undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation? A study protocol for a randomized controlled trial (the NEPHA study)*. *Trials*, 2015. **16**: p. 136.
48. Rodgers, C. and T. Walsh, *Nutritional issues in adolescents after bone marrow transplant: a literature review*. *J Pediatr Oncol Nurs*, 2008. **25**(5): p. 254-64.
49. Samour, P.Q. and K. King, *Pediatric nutrition*. 2012, Jones & Bartlett Learning: Sudbury, MA. Ch. 17, p. 365-366, 369-370, 378-379.
50. Papadopoulou, A., et al., *Nutritional support in children undergoing bone marrow transplantation*. *Clin Nutr*, 1998. **17**(2): p. 57-63.
51. Papadopoulou, A., et al., *Enteral nutrition after bone marrow transplantation*. *Arch Dis Child*, 1997. **77**(2): p. 131-6.
52. Papadopoulou, A., et al., *Diagnosis and clinical associations of zinc depletion following bone marrow transplantation*. *Arch Dis Child*, 1996. **74**(4): p. 328-31.
53. Antila, H.M., et al., *Serum trace element concentrations and iron metabolism in allogeneic bone marrow transplant recipients*. *Ann Med*, 1992. **24**(1): p. 55-9.
54. Hoffmeister, P.A., et al., *Relationship of body mass index and arm anthropometry to outcomes after pediatric allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013. **19**(7): p. 1081-6.

55. White, M., et al., *Survival in overweight and underweight children undergoing hematopoietic stem cell transplantation*. Eur J Clin Nutr, 2012. **66**(10): p. 1120-3.
56. Mehta, N.M., et al., *Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2013. **37**(4): p. 460-81.
57. Papadopoulou, A., *Nutritional considerations in children undergoing bone marrow transplantation*. Eur J Clin Nutr, 1998. **52**(12): p. 863-71.
58. Uckan, D., et al., *Serum zinc and alkaline phosphatase values in pediatric bone marrow transplantation patients*. Pediatr Hematol Oncol, 2003. **20**(4): p. 265-71.
59. Fuji, S., et al., *Systematic Nutritional Support in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(10): p. 1707-13.
60. Ward, E.J., et al., *Nutritional support in children and young people with cancer undergoing chemotherapy*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **8**: p. CD003298.
61. Ferreira, E.E., et al., *Nutritional status of patients submitted to transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: a retrospective study*. Rev Bras Hematol Hemoter, 2014. **36**(6): p. 414-9.
62. Feyer, P. and K. Jordan, *Update and new trends in antiemetic therapy: the continuing need for novel therapies*. Ann Oncol, 2011. **22**(1): p. 30-8.
63. Adel, N., A. Khan, and C. Lucarelli. *Use of palonosetron 0.25 mg IV daily and incidence of nausea and vomiting in patients undergoing bone marrow transplantation (BMT)*. in *ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2006.
64. Muscaritoli, M., et al., *Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation*. Am J Clin Nutr, 2002. **75**(2): p. 183-90.
65. Barritta de Defranchi, R.L., et al., *Evolution of nutritional status in patients with autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplant*. Support Care Cancer, 2015. **23**(5): p. 1341-7.
66. Dalle, J.H. and S.A. Giralt, *Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015.
67. Walrath, M., et al., *Gastrointestinal side effects and adequacy of enteral intake in hematopoietic stem cell transplant patients*. Nutr Clin Pract, 2015. **30**(2): p. 305-10.
68. Papadopoulou, A., et al., *Gastrointestinal and nutritional sequelae of bone marrow transplantation*. Arch Dis Child, 1996. **75**(3): p. 208-13.
69. Hill, G.R. and J.L.M. Ferrara, *The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation*. Blood, 2000. **95**(9): p. 2754-2759.
70. van der Meij, B.S., et al., *Nutritional support in patients with GVHD of the digestive tract: state of the art*. Bone Marrow Transplant, 2012.
71. Kloubert, V. and L. Rink, *Zinc as a micronutrient and its preventive role of oxidative damage in cells*. Food & Function, 2015. **6**(10): p. 3195-3204.
72. Nannya, Y., et al., *Serial profile of vitamins and trace elements during the acute phase of allogeneic stem cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2014. **20**(3): p. 430-4.
73. Uckan, D., et al., *Serum Zinc and Alkaline Phosphatase Values in Pediatric Bone Marrow Transplantation Patients*. Pediatric Hematology-Oncology, 2003. **20**(4): p. 265-271.

74. Piszczatowski, R.T., et al., *Myeloid Zinc Finger 1 (MZF-1) Regulates Expression of the CCN2/CTGF and CCN3/NOV Genes in the Hematopoietic Compartment*. J Cell Physiol, 2015. **230**(11): p. 2634-9.
75. Suliman, B.A., D. Xu, and B.R. Williams, *The promyelocytic leukemia zinc finger protein: two decades of molecular oncology*. Front Oncol, 2012. **2**: p. 74.
76. Hock, H. and S.H. Orkin, *Zinc-finger transcription factor Gfi-1: versatile regulator of lymphocytes, neutrophils and hematopoietic stem cells*. Curr Opin Hematol, 2006. **13**(1): p. 1-6.
77. Chandra, R.K., *Nutrition and the immune system: an introduction*. Am J Clin Nutr, 1997. **66**(2): p. 460S-463S.
78. Prasad, A.S., et al., *Biochemical studies on dwarfism, hypogonadism, and anemia*. Arch Intern Med, 1963. **111**: p. 407-28.
79. Beck, F.W., et al., *Changes in cytokine production and T cell subpopulations in experimentally induced zinc-deficient humans*. Am J Physiol, 1997. **272**(6 Pt 1): p. E1002-7.
80. King, L.E. and P.J. Fraker, *Zinc deficiency in mice alters myelopoiesis and hematopoiesis*. J Nutr, 2002. **132**(11): p. 3301-7.
81. Seguy, D., et al., *Better outcome of patients undergoing enteral tube feeding after myeloablative conditioning for allogeneic stem cell transplantation*. Transplantation, 2012. **94**(3): p. 287-94.
82. Djoko, K.Y., et al., *The Role of Copper and Zinc Toxicity in Innate Immune Defense against Bacterial Pathogens*. J Biol Chem, 2015. **290**(31): p. 18954-61.
83. Braunschweig, C.L., et al., *Parenteral zinc supplementation in adult humans during the acute phase response increases the febrile response*. J Nutr, 1997. **127**(1): p. 70-4.
84. Prasad, A.S., *Zinc in human health: effect of zinc on immune cells*. Mol Med, 2008. **14**(5-6): p. 353-7.
85. Stafford, S.L., et al., *Metal ions in macrophage antimicrobial pathways: emerging roles for zinc and copper*. Biosci Rep, 2013. **33**(4).
86. Liuzzi, J.P., et al., *Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(19): p. 6843-8.
87. Aggarwal, R., J. Sentz, and M.A. Miller, *Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: a meta-analysis*. Pediatrics, 2007. **119**(6): p. 1120-30.
88. Besecker, B.Y., et al., *A comparison of zinc metabolism, inflammation, and disease severity in critically ill infected and noninfected adults early after intensive care unit admission*. Am J Clin Nutr, 2011. **93**(6): p. 1356-64.
89. Cvijanovich, N.Z., et al., *Zinc homeostasis in pediatric critical illness*. Pediatr Crit Care Med, 2009. **10**(1): p. 29-34.
90. Sairafi, D., et al., *Thymic function after allogeneic stem cell transplantation is dependent on graft source and predictive of long term survival*. Clin Immunol, 2012. **142**(3): p. 343-50.
91. Seggewiss, R. and H. Einsele, *Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update*. Blood, 2010. **115**(19): p. 3861-8.

92. Pihusch, M., et al., *Evaluation of C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin levels in allogeneic hematopoietic stem cell recipients*. Eur J Haematol, 2006. **76**(2): p. 93-101.
93. Hadjibabaie, M., et al., *Serum Zinc Values in Adult Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation*. International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research, 2009. **3**(3): p. 14-16.
94. Henkin, R.I., et al., *A zinc protein isolated from human parotid saliva*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1975. **72**(2): p. 488-92.
95. Fabian, T.K., et al., *Molecular mechanisms of taste recognition: considerations about the role of saliva*. Int J Mol Sci, 2015. **16**(3): p. 5945-74.
96. Shatzman, A.R. and R.I. Henkin, *Gustin concentration changes relative to salivary zinc and taste in humans*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1981. **78**(6): p. 3867-71.
97. Watanabe, T., et al., *Polaprezinc prevents oral mucositis associated with radiochemotherapy in patients with head and neck cancer*. Int J Cancer, 2010. **127**(8): p. 1984-90.
98. Majorana, A., et al., *Taste dysfunction in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Clinical evaluation in children*. Pediatr Transplant, 2015. **19**(5): p. 571-5.
99. Wong, H.M., *Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy*. ScientificWorldJournal, 2014. **2014**: p. 581795.
100. Salgueiro, M.J., et al., *Zinc as an essential micronutrient: A review*. Nutrition Research, 2000. **20**(5): p. 737-755.
101. Brandão-Neto, J., et al., *The essential role of zinc in growth*. Nutrition Research, 1995. **15**(3): p. 335-358.
102. Nagraj, S.K., et al., *Interventions for the management of taste disturbances*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **11**: p. CD010470.
103. van der Meij, B.S., et al., *Nutritional support in patients with GVHD of the digestive tract: state of the art*. Bone Marrow Transplant, 2013. **48**(4): p. 474-82.
104. Castillo-Duran, C., P. Vial, and R. Uauy, *Trace mineral balance during acute diarrhea in infants*. J Pediatr, 1988. **113**(3): p. 452-7.
105. Salgueiro, M.J., et al., *The role of zinc in the growth and development of children*. Nutrition, 2002. **18**(6): p. 510-9.
106. Golub, M.S., et al., *Adolescent growth and maturation in zinc-deprived rhesus monkeys [see comment]*. Am J Clin Nutr, 1996. **64**(3): p. 274-82.
107. FOSTER, C.M. and D. KENIGSBURG. *Pubertal Growth: Physiology and Pathophysiology*. in *Recent Progress in Hormone Research: Proceedings of the 1985 Laurentian Hormone Conference*. 2013. Academic Press.
108. Brown, K.H., et al., *Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Clin Nutr, 2002. **75**(6): p. 1062-71.
109. de Berranger, E., C. Jubert, and G. Michel, *[Post-hematopoietic stem cell transplant complications]*. Bull Cancer, 2015. **102**(7-8): p. 648-55.
110. Guieze, R., et al., *Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation*. Clin Nutr, 2014. **33**(3): p. 533-8.
111. Bicakli, D.H., et al., *Enteral nutrition is feasible in pediatric stem cell transplantation patients*. Pediatr Blood Cancer, 2012. **59**(7): p. 1327-9.

112. Garofolo, A., *Enteral nutrition during bone marrow transplantation in patients with pediatric cancer: a prospective cohort study*. Sao Paulo Med J, 2012. **130**(3): p. 159-66.
113. Murray, S.M. and S. Pindoria, *Nutrition support for bone marrow transplant patients*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(1): p. CD002920.
114. So, E.J., J.S. Lee, and J.Y. Kim, *Nutritional intake and nutritional status by the type of hematopoietic stem cell transplantation*. Clin Nutr Res, 2012. **1**(1): p. 3-12.
115. Cohen, J. and L. Maurice, *Adequacy of nutritional support in pediatric blood and marrow transplantation*. J Pediatr Oncol Nurs, 2010. **27**(1): p. 40-7.
116. Salgueiro, M.J., et al., *Zinc deficiency and growth: current concepts in relationship to two important points: intellectual and sexual development*. Biological Trace Element Research, 2004. **99**(1-3): p. 49-69.
117. Tauchmanova, L., et al., *High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases*. Cancer, 2002. **95**(5): p. 1076-1084.
118. Isfan, F., et al., *Growth hormone treatment impact on growth rate and final height of patients who received HSCT with TBI or/and cranial irradiation in childhood: a report from the French Leukaemia Long-Term Follow-Up Study (LEA)*. Bone Marrow Transplant, 2012. **47**(5): p. 684-93.
119. Sanders, J.E., *Growth and development after hematopoietic cell transplant in children*. Bone Marrow Transplant, 2008. **41**(2): p. 223-7.
120. Sanders, J.E., et al., *Final adult height of patients who received hematopoietic cell transplantation in childhood*. Blood, 2005. **105**(3): p. 1348-54.
121. Favier, A.E., *Hormonal effects of zinc on growth in children*. Biological Trace Element Research. **32**(1): p. 383-398.
122. Majhail, N.S., et al., *Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2012. **47**(3): p. 337-41.
123. Ghavami-Maibodi, S.Z., et al., *Effect of oral zinc supplements on growth, hormonal levels, and zinc in healthy short children*. Ann Nutr Metab, 1983. **27**(3): p. 214-9.
124. Aaseth, J., G. Boivin, and O. Andersen, *Osteoporosis and trace elements--an overview*. J Trace Elem Med Biol, 2012. **26**(2-3): p. 149-52.
125. Bounds, W., et al., *The relationship of dietary and lifestyle factors to bone mineral indexes in children*. J Am Diet Assoc, 2005. **105**(5): p. 735-41.
126. Maciejewska, K., Z. Drzazga, and M. Kaszuba, *Role of trace elements (Zn, Sr, Fe) in bone development: energy dispersive X-ray fluorescence study of rat bone and tooth tissue*. Biofactors, 2014. **40**(4): p. 425-35.
127. Bougle, D.L., et al., *Zinc status and bone mineralisation in adolescent girls*. J Trace Elem Med Biol, 2004. **18**(1): p. 17-21.
128. Yamaguchi, M., *Role of nutritional zinc in the prevention of osteoporosis*. Mol Cell Biochem, 2010. **338**(1-2): p. 241-54.
129. Yamaguchi, M., et al., *Prolonged intake of dietary fermented isoflavone-rich soybean reinforced with zinc affects circulating bone biochemical markers in aged individuals*. Journal of health science, 2005. **51**(2): p. 191-196.
130. Ma, Z.J. and M. Yamaguchi, *Alternation in bone components with increasing age of newborn rats: role of zinc in bone growth*. J Bone Miner Metab, 2000. **18**(5): p. 264-70.

131. Hyun, T.H., E. Barrett-Connor, and D.B. Milne, *Zinc intakes and plasma concentrations in men with osteoporosis: the Rancho Bernardo Study*. Am J Clin Nutr, 2004. **80**(3): p. 715-21.
132. Petryk, A., et al., *Bone mineral density in children with fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(5): p. 894-9.
133. Petryk, A., et al., *Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(3): p. 899-905.
134. Papadopoulou, A., et al., *Diarrhea and weight loss after bone marrow transplantation in children*. Pediatr Hematol Oncol, 1994. **11**(6): p. 601-11.
135. Azarpira, N., et al., *Procalcitonin and C-reactive protein serum levels after hematopoietic stem-cell transplant*. Exp Clin Transplant, 2009. **7**(2): p. 115-8.
136. Ricour, C., et al., *[Estimates of trace elements requirements of children receiving total parenteral nutrition]*. Arch Fr Pediatr, 1977. **34**(7 Suppl): p. XCII-C.
137. Wolman, S.L., et al., *Zinc in total parenteral nutrition: requirements and metabolic effects*. Gastroenterology, 1979. **76**(3): p. 458-67.
138. Uderzo, C., et al., *Total parenteral nutrition and nutritional assessment and leukaemic children undergoing bone marrow transplantation*. Eur J Cancer, 1991. **27**(6): p. 758-62.
139. Hopman, G.D., et al., *Tube feeding and bone marrow transplantation*. Med Pediatr Oncol, 2003. **40**(6): p. 375-9.
140. Hotz, C., J.M. Peerson, and K.H. Brown, *Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutrition Examination Survey data (1976-1980)*. Am J Clin Nutr, 2003. **78**(4): p. 756-64.
141. de Lauzon, B., J.L. Volatier, and A. Martin, *A Monte Carlo simulation to validate the EAR cut-point method for assessing the prevalence of nutrient inadequacy at the population level*. Public Health Nutr, 2004. **7**(7): p. 893-900.
142. Frisancho, A.R., *Anthropometric standards: an interactive nutritional reference of body size and body composition for children and adults*. 2008, University of Michigan Press: Ann Arbor. Ch. I, IV, p. 17, 19, 155.
143. Mohammad, M.K., et al., *Zinc and liver disease*. Nutr Clin Pract, 2012. **27**(1): p. 8-20.
144. Uslu Gokceoglu, A., et al., *Magnesium excretion and hypomagnesemia in pediatric renal transplant recipients*. Ren Fail, 2014. **36**(7): p. 1056-9.
145. Aisa, Y., et al., *Effects of immunosuppressive agents on magnesium metabolism early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Transplantation, 2005. **80**(8): p. 1046-50.
146. Carreras, E., et al., *Engraftment syndrome after auto-SCT: analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center*. Bone Marrow Transplant, 2010. **45**(9): p. 1417-22.
147. Kant, A.K., P.B. Moser-Veillon, and R.D. Reynolds, *Dietary intakes and plasma concentrations of zinc, copper, iron, magnesium, and selenium of young, middle aged and older men*. Nutrition Research, 1989. **9**(7): p. 717-724.
148. Artacho, R., et al., *Serum concentration and dietary intake of Zn in healthy institutionalized elderly subjects*. Sci Total Environ, 1997. **205**(2-3): p. 159-65.

149. Cao, J., et al., *Evaluation of Trace Elements and Their Relationship with Growth and Development of Young Children*. Biological Trace Element Research, 2016. **171**(2): p. 270-274.
150. Vagianos, K., et al., *Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2007. **31**(4): p. 311-9.
151. Ilhan, I.E., et al., *Anthropometric and Biochemical Assessment of Nutritional Status in Pediatric Cancer Patients*. Pediatr Hematol Oncol, 2015.
152. Tapiero, H. and K.D. Tew, *Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2003. **57**(9): p. 399-411.
153. Duncan, A., et al., *Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements*. Am J Clin Nutr, 2012. **95**(1): p. 64-71.
154. Cunningham, J.J., et al., *Zinc and copper status of severely burned children during TPN*. J Am Coll Nutr, 1991. **10**(1): p. 57-62.
155. Fiorentino, M., et al., *Anthropometric and micronutrient status of school-children in an urban West Africa setting: a cross-sectional study in Dakar (Senegal)*. PLoS One, 2013. **8**(12): p. e84328.
156. Jain, A., A.A. Jadhav, and M. Varma, *Relation of oxidative stress, zinc and alkaline phosphatase in protein energy malnutrition*. Arch Physiol Biochem, 2013. **119**(1): p. 15-21.
157. Kulathinal, S., et al., *Mid-upper arm circumference is associated with biochemically determined nutritional status indicators among adolescent girls in Central Mozambique*. Nutr Res, 2016. **36**(8): p. 835-844.
158. Strand, T.A., et al., *Predictors of plasma zinc concentrations in children with acute diarrhea*. Am J Clin Nutr, 2004. **79**(3): p. 451-6.
159. Bauer, J., H. Jurgens, and M.C. Fruhwald, *Important aspects of nutrition in children with cancer*. Adv Nutr, 2011. **2**(2): p. 67-77.
160. Alves, C.X., et al., *Serum zinc reference intervals and its relationship with dietary, functional, and biochemical indicators in 6- to 9-year-old healthy children*. Food Nutr Res, 2016. **60**: p. 30157.
161. Siren, P.M. and M.J. Siren, *Systemic zinc redistribution and dyshomeostasis in cancer cachexia*. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2010. **1**(1): p. 23-33.
162. Russell, S.T., et al., *The role of zinc in the anti-tumour and anti-cachectic activity of D-myo-inositol 1,2,6-triphosphate*. Br J Cancer, 2010. **102**(5): p. 833-6.
163. Di Toro, A., et al., *Unchanged iron and copper and increased zinc in the blood of obese children after two hypocaloric diets*. Biological Trace Element Research, 1997. **57**(2): p. 97-104.
164. Garabédian, M., et al., *Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant*. 2011, Lavoisier. Ch. 2, p. p.17.
165. Baker, S.S., R.D. Baker, and A.M. Davis, *Pediatric nutrition support*. 2007, Jones & Bartlett Learning. Ch. 34, p. 433.
166. Castagnola, E., et al., *A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation*. Clin Infect Dis, 2007. **45**(10): p. 1296-304.
167. Mhaskar, R., et al., *Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(10).

168. !!! INVALID CITATION !!! {Siren, 2010 #157;Livingstone, 2015 #15}.
169. UNICEF and W.H. Organization, *Clinical management of acute diarrhoea: WH*. 2004.
170. Cvijanovich, N.Z., et al., *Safety and Dose Escalation Study of Intravenous Zinc Supplementation in Pediatric Critical Illness*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2016. **40**(6): p. 860-8.
171. Mayo-Wilson, E., et al., *Zinc supplementation for preventing mortality, morbidity, and growth failure in children aged 6 months to 12 years of age*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(5): p. CD009384.
172. Nutrition, T.F.f.t.R.o.S.P.f.P., et al., *Safe Practices for Parenteral Nutrition*. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2004. **28**(6): p. S39-S70.

Annexe i : Lettre d'approbation du CER



CHU Sainte-Justine

*Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant*

Pour l'amour des enfants



**Comité d'éthique
de la recherche**

ethique@recherche-ste-justine.qc.ca

Tél. : 514-345-4931 poste 3819
Télééc. : 514-345-4898

Présidente :

Geneviève Cardinal, avocate
514-345-4931 poste 4342
Genevieve.cardinal@recherche-ste-justine.qc.ca

Vice-président

Patrick Gogognon, éthicien
514-345-4931 poste 3162
Patrick.gogognon@recherche-ste-justine.qc.ca

Responsable des renouvellements :

Carolina Martin, éthicienne
514-345-4931 poste 3912
Carolina.martin@recherche-ste-justine.qc.ca

Agentes de gestion

Nicole Dontigny

Responsable de la coordination
514-345-4931 poste 3819
nicole.dontigny@recherche-ste-justine.qc.ca

Samira Akrah

514-345-4931 poste 4040
Samira.akrah@recherche-ste-justine.qc.ca

Marie-Hélène La France

514-345-4730
marie-helene.la.france@recherche-ste-justine.qc.ca

Le 27 août 2014

Madame Geneviève Mailhot

Gastro/nutrition

Étage 5e Bloc 7

OBJET: Titre du projet: Évaluation du statut en zinc chez les patients poursuivant un protocole de greffe de cellules souches hématopoïétiques

No. de dossier: 3758

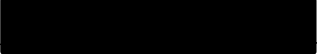
Responsables du projet: Geneviève Mailhot Ph. D., chercheuse responsable. Chercheuse principale: Marthe Robitaille
Collaborateurs: Henrique Bittencourt

Madame,

Votre projet cité en rubrique a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche en date du 21 août 2014. Vous trouverez ci-joint la liste des documents approuvés ainsi que votre formulaire d'information et de consentement estampillé dont nous vous prions de vous servir d'une copie pour distribution. Notez que pour une collaboration avec un (ou plusieurs) tiers (institutions ou entreprises privées) impliquant des transferts de fonds et/ou données et/ou matériel biologique, une entente (contrat) doit être conclue avec le Bureau des ententes de recherche (BER).

Tous les projets de recherche impliquant des sujets humains doivent être réexaminés annuellement et la durée de l'approbation de votre projet sera effective jusqu'au **21 août 2015**. Notez qu'il est de votre responsabilité de soumettre une demande au comité pour que votre projet soit renouvelé avant la date d'expiration mentionnée. Il est également de votre responsabilité d'aviser le comité dans les plus brefs délais de toute modification au projet et/ou tout événement pouvant toucher à la sécurité des participants.

Nous vous souhaitons bonne chance dans la réalisation de votre projet et vous prions de recevoir nos meilleures salutations.


Me Geneviève Cardinal
Présidente du Comité d'éthique de la recherche

GC/mhl
c.c. : BER

3175, Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec)
H3T 1C5

BILAN DE SOINS DES 24 HEURES
Unités de soins de pédiatrie et chirurgie
VOLET CHEVET

DATE: ____ / ____ / ____

* SE RÉFÉRER À LA NOTE NARRATIVE

SUIVI SYSTÉMATIQUE N/A

COHABITATION N J S

SURVEILLANCE AUX HEURES N J S

VÉRIFICATION DES RÉSULTATS SANGUINS Évaluation niveau risque de chute : N J S

NOM : _____ CH : _____

TRAITEMENTS ET SURVEILLANCE

		Analyse sérique Macro/ta (M) Micro/ta (m) Calc. Central(Cc)		Examen		Chang. de position Ventrale (V) Dorsale (D) Lat. dte (LD) Lat. gche (LG) Neutre (N) Semi-assise (SA) Décubite (De)		Aspiration des sécrétions Type 1 - naso-pharyngée 2 - buccale 3 - endotrachéale Quantité Peu (+) Moyen (++) Abondant (+++)		Fulde (F) Semi-Epaisse (SE) Épaisse (E) Claire (C) Blanc-beige (B) Jaune (J) Verte (V) Présence de sang (S)		Contention :		Obs. : installation vérifiée q hre/ snv du membre adéquat Δ : Refixée q 2 h		Hre	
Vérif. site iv périp.		Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.
Cathéter central		Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.
Drainage urinaire		Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.
Sonde NG/ND-J		Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.
Gastro/jéjunostomie		Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.
Hygiène buccale		Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.
Pansement		Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.
Drain		Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.
Drain Thoracique cmH ₂ O _____ H ₂ O <input type="checkbox"/>		Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.	Hre	Init.

Annexe ii : Bilan de soins de 24h (b)

INGESTIA		00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1.																									
2.																									
3.																									
4.																									
5.																									
6.																									
Per os	/cum																								
Gavage NG/ND-J/																									
GI / JT	/cum																								
Irrigation	/cum																								
TOTAL CUMULATIF																									
EXCRÉTA																									
Urine	/cum	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
	aspect																								
Drainage urine	/cum																								
	aspect																								
Liq. gast-Vom.	/cum																								
	aspect																								
Selles	/cum																								
	aspect																								
Drain thoracique	lechnor																								
	aspect /cum																								
Drain #1	/cum																								
	aspect																								
Drain #2	/cum																								
	aspect																								
TOTAL CUMULATIF																									
BILAN INGE/EXC																									

<p>Urine</p> <p>Jaune (J) Orange (O) Verte (V) Brune (B)</p> <p>Présence de sang (S) Limpide (L) Foncée (F) Avec dépôts (D)</p>	<p>Liquide gastrique / Vomissement</p> <p>Jaune (J) Orange (O) Verte (V)</p> <p>Brun (B) Blanc (BL) Noir (N)</p> <p>Présence de sang (S)</p> <p>Liquide (L) Alimentaire (A) Avec sécrétions (Sé) Écumeux (E)</p>	<p>EXCRÉTA</p> <p>Brune (B) Jaune (J) Orange (O) Verte (V)</p> <p>Blanche (BL) Noire (N)</p> <p>Présence de sang (S) Formée (F)</p> <p>Pâteuse (P) Semi-pâteuse (SP) Cohérente (C) Liquide (L)</p> <p>Gaiteuse (GL) Granuleuse (GR) Grasseuse (GS) Alimentaire (A)</p>	<p>Drain thoracique et autres</p> <p>Séropurulent (SA) Séroc-sanguinolent (SS) Séreux (S) Laitieux (L)</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

▽ = Changement de sac ou seringue

2

Annexe ii : Bilan de soins de 24h (c)

Date : ____ / ____ / ____

SIGNES VITAUX	00	04	08	12	16	20
État d'éveil						
Température (B, R, Ax)						
Tension artérielle						
Fr. cardiaque						
Fr. respiratoire						
Saturation						
FCV RESPIRATOIRE	00	04	08	12	16	20
FiO ₂ / Mode						
Coloration						
Entrée d'air (D + G)						
Bruits respiratoires						
Tirage						
Localisation/Intensité						
Toux						
Type/Fréquence						
DOULEUR	00	04	08	12	16	20
Auto-évaluation						
Ind. non-verbaux						
État de conscience						
Éch. de Bromage						
PCA: # mg /cum						
Injection /cum						
Essais /cum						
INITIALES						

Mode
 Ventrimasque (VM)
 Masque reservoir (MR)
 Bouffant (B)
 Lunette nasale (LN)
 Cage faciale (CF)
 Cagoule (C)
 Croupette (CR)
 Collet tracheal (CT)
 CRAP (CP) ()

Coloration
 Normale selon la race (✓)
 Pâle (P)
 Cyanose/bleuâtre (C)
 Mitrure (M)
 Ictérique (I)

Entrée d'air (D+G)
 Bonne/Mauvaise vésiculaire (✓)
 Diminuée (↓)

Tirage
 Localisation
 Battement des ailes du nez (B)
 Sous-costal (SC)
 Intra-costal (IC)
 Supra-claviculaire (SCL)
 Sous-sternal (SS)
 Supra-sternal (SUS)
 Généralisé (G)

Toux
 Type
 Sec (S)
 Grasse (G)
 Aboyante (A)
 Quinteuse (Q)
 Chan du coq (CQ)
 Empêtrante (E)

Auto-évaluation
 EVA / 10
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 aucune insupportable
 douleur


Indicateurs non-verbaux
 1 Fleurs/difficile à consoler
 2 Gémissements/cris
 3 Irritable
 4 Facès crispés/saillie des sourcils
 5 Protection de la zone douloureuse
 6 Rigidité du corps/battement des jambes
 6 Diminution des activités/concentration

État de conscience
 0 Alerge
 1 Sommeil normal/facile à réveiller
 2 Occasionnellement somnolent/facile à réveiller
 3 Fréquemment somnolent/facile à réveiller
 4 Somnolent/difficile à réveiller

Échelle de bromage
 I Complet : ne bouge pas pieds et genoux
 II Presque complet : bouge pieds
 III Partiel : bouge pieds et genoux
 IV Aucun : bouge pieds, genoux, hanches

État d'éveil
 Endormi (E)
 Carne éveillée (C)
 Actif éveillé (A) ()

Annexe iii: Journal alimentaire



BILAN CALORIQUE

NOM PRÉNOM _____

JOUR DÉJEUNER	JOUR DÉJEUNER	JOUR DÉJEUNER
COLLATION	COLLATION	COLLATION
DINER	DINER	DINER
COLLATION	COLLATION	COLLATION
COLLATION	COLLATION	COLLATION
COLLATION	COLLATION	COLLATION
NOTES	NOTES	NOTES

Conception graphique : Anne Joceline Cyr © Créé le 21 juin 2007 12:10
lorique 2007.doc

U:\documents originaux\documents originaux\bilan caq