



SFNEP

Société Francophone
Nutrition Clinique et Métabolisme
Nourrir l'Homme malade

Pratiques en nutrition

Complémentation ou supplémentation en oligo-éléments : qui, pourquoi, comment ?

Mette M. Berger^{a,*} , Anne-Marie Roussel^b

^a Service de médecine intensive adulte, CHUV-BH08.612, rue du Bugnon, 46, 1011 Lausanne, Suisse

^b UFR de pharmacie, université Grenoble Alpes, 38700 La Tronche, France

Recu le 9 février 2017 ; reçu sous la forme révisée le 1er mars 2017 ; accepté le 2 mars 2017

RÉSUMÉ

Les éléments-trace (oligo-éléments) sont indispensables à de nombreuses fonctions biologiques et physiologiques de l'organisme. Ils sont apportés par l'alimentation ou la nutrition artificielle. Maintenir ou restaurer un statut optimal en éléments-trace est un objectif qui participe à la prévention nutritionnelle des pathologies chroniques. Chez le patient hospitalisé, dépister et combattre les déficits favorisera une récupération plus rapide, et fera baisser la morbidité. En cas d'apports alimentaires insuffisants et impossibles à corriger par la seule alimentation, un recours à une complémentation ou une réplétion en éléments-trace adaptées, par voie orale, entérale ou parentérale, se révèle indispensable. Cette revue présente les principales causes et conséquences des déficits en éléments-trace, dans la population générale comme en médecine hospitalière, ainsi que les marqueurs biologiques et cliniques de ces déficits. Elle apporte, sur la base des recommandations actuelles, un aperçu pratique des conditions d'une complémentation ou d'une réplétion adaptées et exemptes de toxicité ainsi que des propositions de méthodes diagnostiques et de doses de complémentation ou réplétion.

© 2017 Association pour le développement de la recherche en nutrition (ADREN). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Déficiets ; Recommandations ; Nutrition clinique ; Cuivre ; Fer ; Sélénium ; Zinc

Ce document a été rédigé par les auteurs à la demande du Comité éducationnel et de pratique clinique (CEPC) de la Société francophone nutrition clinique et métabolisme (SFNEP). Il a été discuté, corrigé et validé par le CEPC. Il fait partie des « référentiels pour la pratique clinique en nutrition » de la société.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Mette.Berger@chuv.ch (M.M. Berger).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nupar.2017.03.001>

0985-0562/© 2017 Association pour le développement de la recherche en nutrition (ADREN). Publiée par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

INTRODUCTION

Les éléments-trace (oligo-éléments) sont indispensables à de nombreuses fonctions biologiques et physiologiques de l'organisme (Fig. 1 et Tableau 1) ^[1]. Malgré l'abondance de l'offre alimentaire dans les pays industrialisés, des déficits ou subdéficits d'apports et de statut ont été fréquemment décrits au cours des dernières décennies dans plusieurs groupes de la population générale ^[1]. A fortiori, l'incidence des déficits est élevée chez des patients atteints de pathologies chroniques ou aiguës avec des besoins augmentés. Ils ont des conséquences non négligeables à la fois en termes de santé publique et de santé individuelle. La lutte contre les déficits en éléments-trace passe d'abord par le conseil nutritionnel, mais, lorsque les apports alimentaires se révèlent impossibles à corriger par la seule alimentation (déficits trop importants, troubles d'absorption, pathologies avec besoins augmentés) ou à administrer (nutrition artificielle), un recours à l'usage de compléments adaptés se révèle indispensable. Cette revue a pour objectifs de :

rappeler les principales causes et conséquences des déficits en éléments-trace, dans la population générale comme en médecine hospitalière ;

- décrire les bénéfices et les limites des complémentations et suppléments par voie orale, entérale, ou parentérale ;
- définir, sur la base des recommandations, les conditions et les critères d'une administration efficace.

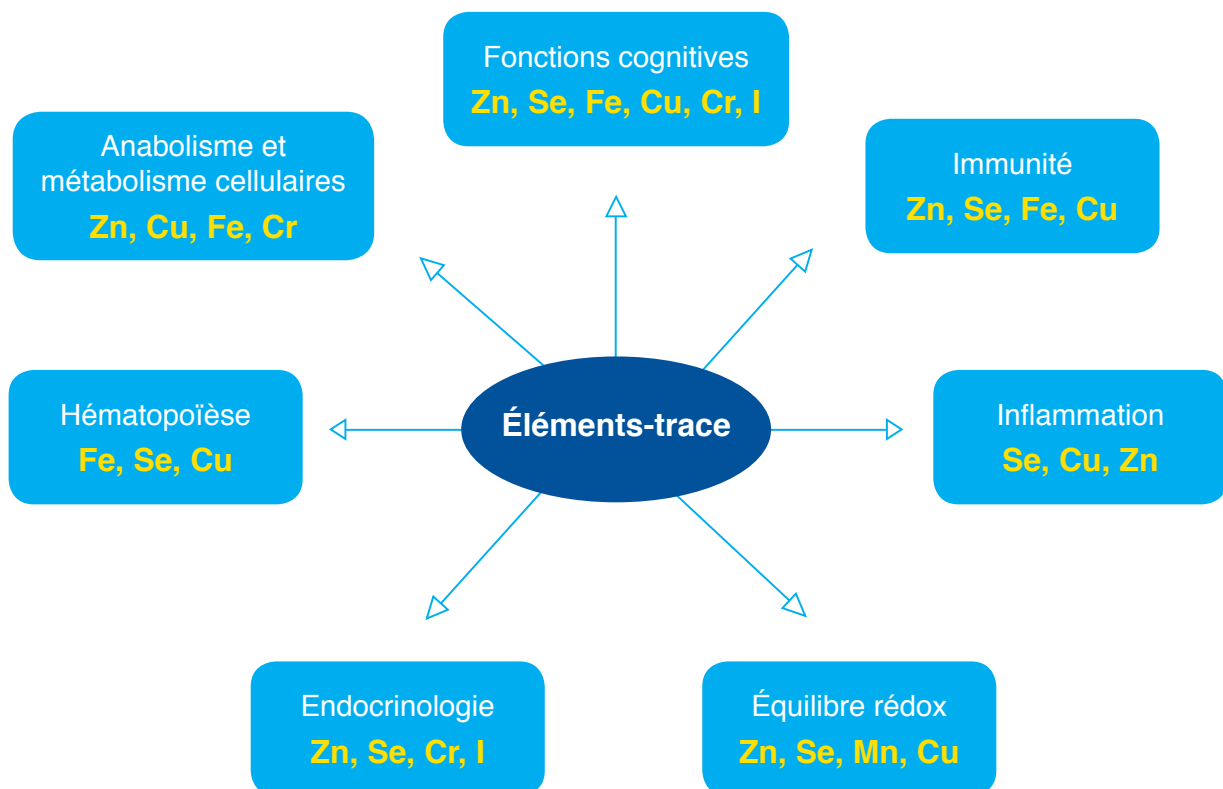


Fig. 1. Principales fonctions des éléments-trace.

Tableau 1

Éléments trace essentiels : fonctions, signes et conséquences cliniques des déficits.

Élément	Fonctions	Signes cliniques de déficits	Conséquences des déficits
Cu	<ul style="list-style-type: none"> • Synthèse de l'hémoglobine • Synthèse du collagène et de l'élastine • Conversion dopamine/norepinéphrine • SOD Cu-Zn • Synthèse de la mélanine 	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestations infectieuses à répétition • Anémie microcytaire • Arythmies • Leucopénie • Dépigmentation peau et phanères 	<ul style="list-style-type: none"> • Infections • Anémie microcytaire • Maladies cardiovasculaires, infarctus • Risque accru d'ostéoporose • Dégénérescence cérébrale et neuropathies
Fe	<ul style="list-style-type: none"> • Hémoglobine, myoglobine • Transport de l'oxygène • Cytochromes • Catalases • Fonction thyroïdienne • Immunité (lymphocytes T) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue physique • Fatigue intellectuelle • Essoufflement • Infections • Anémies • Sécheresse de la peau • Troubles des phanères 	<ul style="list-style-type: none"> • Baisse de l'immunité • Troubles cognitifs • Anémie • Troubles des phanères
Se	<ul style="list-style-type: none"> • Antioxydant (sélénoprotéines) • Anti-inflammatoire • Immunité • Fonction cognitive • Fonction thyroïdienne • Détoxification hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomyopathies • Infections, syndrome inflammatoire • Anémie macrocytaire • Virulence des infections virales • Troubles des Phanères 	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie cardiovasculaire • Cancers • Déclin cognitif • Dystrophies • Stérilité
Zn	<ul style="list-style-type: none"> • Croissance et multiplication cellulaires • Immunité • Équilibre redox • Régulateur hormonal • Intégrité cutanée • Gustation • Vision • Fonctionnement cérébral • Métabolisme osseux 	<ul style="list-style-type: none"> • Desquamation nasolabiale • Prurit anal • Retard de cicatrisation (escarres) • Diarrhées • Immunodépression • Agueusie • Stérilité 	<ul style="list-style-type: none"> • Retard de croissance, nanisme • Stérilité • Troubles intestinaux • Insulinorésistance, diabète • Baisse de l'immunité • Stress oxydant et inflammation chronique • Déclin cognitif, désordres neurologiques • Altération de la rétine, altération du goût • Troubles cutanés, retard de cicatrisation • Ostéoporose • Maladies inflammatoires
Cr+++	<ul style="list-style-type: none"> • Renforce l'insulinosensibilité • Utilisation cellulaire du glucose • Régulation du Chol HDL et TG • Régulation hormonale : cortisol et DHEA 	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolences • Intolérance au glucose • Perte de masse maigre • Neuropathie périphérique 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome métabolique • Risque augmenté diabète de type 2 • Risque augmenté d'ostéoporose • État dépressif
Mn	<ul style="list-style-type: none"> • SOD mitochondriale (antioxydant) • Pyruvate carboxylase (métabolisme énergétique) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue (dysfonct. mitochondrial) • Déficits rares 	<ul style="list-style-type: none"> • Stress oxydant et dysfonctionnement mitochondrial
I	<ul style="list-style-type: none"> • Constituant des hormones thyroïdiennes T3 et T4 • Métabolisme énergétique • Thermogénèse • Régulation des lipides (coeur, adipocytes) • Croissance (cerveau, os) 	<ul style="list-style-type: none"> • Goitre • Fatigue • Frilosité • Constipation • Altération des phanères 	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue, apathie • Baisse des capacités intellectuelles • Prise de poids • Retard cognitif, perte de mémoire • Risque cardiovasculaire

DHEA : déhydroépiandrostérone ; SOD : superoxyde dismutase ; TG : triglycérides

QUI ET POURQUOI ? CAUSES ET CONSÉQUENCES DES DÉFICITS

La couverture de nos besoins en éléments-trace dépend d'abord de nos choix alimentaires, puisque les éléments-trace ne sont pas synthétisés par notre organisme mais elle est aussi étroitement dépendante de facteurs individuels (âge, grossesse, stress, pathologies chroniques) ou environnementaux (surpoids, tabagisme, alcoolisme, pollution.) qui vont majorer nos besoins (Fig.2). Chez les patients hospitalisés et en nutrition entérale ou parentérale, la couverture des besoins dépendra essentiellement des solutions nutritives et de la prescription quotidienne [2].

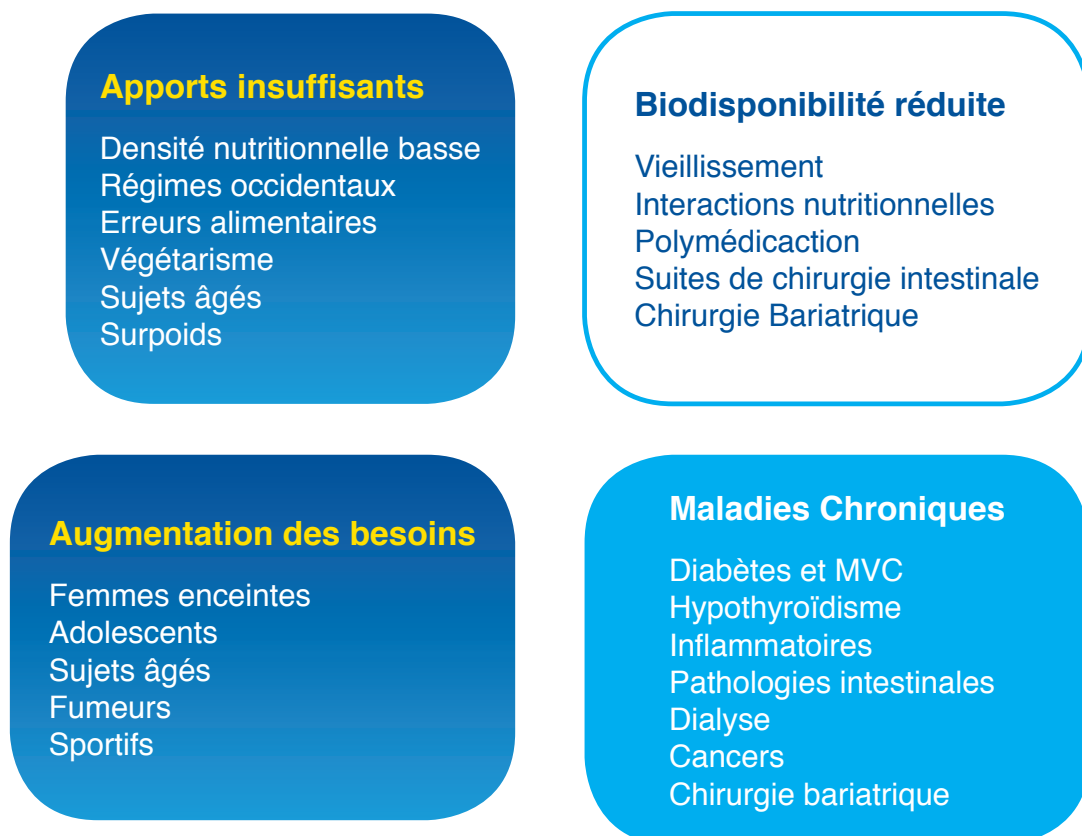


Fig. 2. Origines des déficits en éléments-trace.

Les déficits dans la population générale

Les résultats des enquêtes alimentaires montrent une diminution progressive des apports nutritionnels en éléments-trace. Cette insuffisance d'apports reste, dans les pays développés, principalement liée à une densité nutritionnelle basse des repas. L'appauvrissement de la teneur en micronutriments des aliments, dû aux transformations technologiques (par exemple, l'appauvrissement en sélénium des farines raffinées), ou à une baisse de leur biodisponibilité, est également en partie responsable des déficits. Enfin, les interactions nutritionnelles ou médicamenteuses réduisent l'absorption et la biodisponibilité des éléments-trace. Dans la population générale, les éléments particulièrement à risque d'insuffisance d'apport sont le fer (Fe) et le sélénium (Se) suivis du zinc (Zn) et de l'iode (I).

LES ADULTES JEUNES

Le déficit en fer affecte une proportion non négligeable d'adolescents et d'adultes jeunes [3]. Ainsi, la fatigue, grand syndrome de notre société, est souvent reliée à une carence martiale.

LES FEMMES ENCEINTES

Les déficits en éléments-trace préexistants avant la conception sont aggravés par l'augmentation des besoins dus à la grossesse. Au cours de la gestation, ces déficits sont fréquents et potentiellement néfastes pour la santé de la mère et celle de l'enfant. Les principaux déficits observés au cours de la grossesse sont les déficits en zinc, fer, iode et sélénium.

Zinc

Les besoins quotidiens en zinc augmentent avec la grossesse. En absence d'une augmentation des apports, la couverture des besoins, est assurée par une modification de l'homéostasie chez la mère ^[4]. La zincémie baisse au cours de la grossesse : en fin de grossesse, elle est de 15 à 30 % inférieure à celle d'une femme non enceinte. Le risque de déficit est particulièrement élevé chez les femmes fumeuses, végétariennes et végétaliennes. Le statut en zinc est, de plus, inversement proportionnel à l'indice de masse corporelle, et les femmes obèses sont particulièrement exposées au risque de déficit ^[5]. Un déficit profond en zinc est associé aux malformations congénitales touchant particulièrement le squelette et le système nerveux central (anencéphalie, spina bifida), à la pré-éclampsie, la prématurité, et au travail prolongé avec risque hémorragique accru sur atonie utérine ^[6]. Le déficit en zinc peut être secondaire à une supplémentation orale en fer en solution : ce phénomène ne se produit pas si fer et zinc sont donnés avec l'alimentation ^[7].

Fer

Les besoins en fer sont estimés à 10 mg/jour. Les femmes enceintes, chez qui la prévalence d'anémie ferriprive est élevée, doivent être suivies de près. L'anémie ne survient que dans les états avancés de déficit ^[8]. Il est difficile de faire la part entre les effets de la carence en fer et ceux de l'anémie qui accroît la morbidité et la mortalité foetomaternelle, ainsi que le risque de prématurité. Les conséquences directes des anémies ferriprives modérées, ou des déficits en fer avant le stade d'anémie, ne sont pas non plus négligeables : petits poids de naissance, troubles cardiaques, détresses respiratoires chez le nouveau-né, et anomalies placentaires chez la mère ^[9].

Iode

Les besoins en iode, estimés à 200g/j au cours de la grossesse (Tableau 2), sont rarement couverts. Il en résulte chez le nouveau-né un risque d'altération de la fonction thyroïdienne, dont les conséquences sur le développement neurocognitif de l'enfant sont établies ^[10].

Sélénium

Les déficits d'apports en sélénium, fréquents en début de grossesse, augmentent les risques de pré-éclampsie ^[11].

LES SUJETS EN SURPOIDS ET EN SYNDROME MÉTABOLIQUE

Chez les sujets en surpoids ou en syndrome métabolique, les déficits en zinc et en chrome ainsi que l'excès de fer sont fréquents ^[12,13]. Ils sont dus à la fois à des habitudes alimentaires qui privilégient l'excès de macronutriments et à l'augmentation des besoins engendrée par le stress oxydant, l'inflammation et la baisse de sensibilité à l'insuline.

Zinc

Les déficits en zinc sont associés aux altérations du métabolisme de l'adipocyte et à l'insulinorésistance. Le zinc, outre son rôle d'antioxydant biologique, assure des fonctions importantes pour l'obèse dans la thermorégulation, le métabolisme thyroïdien, l'insulinosensibilité ou la production de leptine.

Chrome

Le Chrome (Cr) est essentiel dans le métabolisme lipidique et glucidique. Dans le surpoids, l'obésité et le syndrome métabolique, le statut est déficitaire en raison d'apports insuffisants, de la consommation excessive de glucides d'absorption rapide, qui favorisent les fuites urinaires de chrome, et des besoins augmentés par la baisse de sensibilité à l'insuline.

Fer

Un excès de fer est fréquemment associé au surpoids et au syndrome métabolique. Plusieurs études épidémiologiques dénoncent le risque d'insulinorésistance, de syndrome métabolique et de diabète de type 2 lorsque les réserves en fer sont excessives ^[1]. Des apports en fer et une ferritine élevée prédisposent au diabète de type 2 (Tableau 3). Dans la stéatose hépatique non alcoolique, qui est considérée comme une manifestation hépatique du syndrome métabolique, les dangers de la surcharge en fer sont également très documentés.

LES SUJETS ÂGÉS

Le sujet âgé est tout particulièrement exposé aux risques de déficits en éléments-trace ^[1]. Des apports généralement bas, une baisse de biodisponibilité due au vieillissement de l'entérocyte, des besoins plus élevés pour combattre le stress oxydant et l'insulinorésistance, qui augmentent avec l'âge, sont les causes les plus fréquentes de déficits au cours du vieillissement. Ces déficits exposent à une baisse de l'immunité (Zn), à l'intolérance au glucose (Cr) et au déclin cognitif (Se). L'incidence des déficits d'apports et de statut en zinc dépend du mode de vie. Chez le sujet âgé sain, vivant à domicile (étude Zincage, étude Zénith), la fréquence des déficits est faible ^[14]. Elle augmente en revanche chez les sujets âgés institutionnalisés, dont les apports sont insuffisants ^[15]. Une incidence accrue des infections et un défaut de cicatrisation des plaies, liés au dysfonctionnement de la fonction immunitaire, sont évocateurs d'un déficit en zinc chez le sujet âgé ^[16]. Le déficit en zinc pourrait être impliqué dans le déclin cognitif ^[17] ; une dyshoméostasie du zinc a été constatée dans la maladie d'Alzheimer ^[18]. Déjà fréquente chez l'adulte jeune, la fréquence des déficits d'apports affectant le statut en sélénium augmente avec l'âge. Comme rapportée par l'étude EVA, une baisse du sélénium plasmatique chez des sujets vieillissant sains est associée non seulement à une augmentation du stress oxydant, mais aussi à un déclin des fonctions cognitives d'autant plus rapide que le statut sélénié est bas ^[19,20]. Inversement, un statut sélénié adéquat apparaît être, dans cette étude, un facteur de longévité ^[1]. Plusieurs études ont également décrit une altération du statut en chrome au cours du vieillissement. Les taux de chrome tissulaires et sanguins diminuent avec les années, car l'âge réduit la rétention du chrome et altère son métabolisme ^[1].

Tableau 2
 Marqueurs biologiques et dépistage des déficits.

Élément	Marqueurs	Dépistage des déficits	Commentaire
Cu	Cuprémie plasmatique Céruleplasmine	Cu plasmatique < 11 $\mu\text{mol/L}$	Interprétation difficile en cas d'inflammation (céruloplasmine élevée)
Fe	Fer sérique, ferritine Coefficient de saturation de la transferrine Récepteur soluble de la transferrine Hepcidine	<ul style="list-style-type: none"> ↘ Saturation de la transferrine ↘ Récepteurs solubles de la transferrine ↘ Ferritine ↘ Fer sérique < 15 $\mu\text{g/L}$ ↘ Hepcidine ↘ Hémoglobine < 13 g/L 	En SI avec inflammation : la ferritine peut être normale à augmentée malgré un déficit en Fe
Se	Se plasmatique > 0,70 mol/L Marqueurs associés : ALAT, ASAT, CK, T4 Test hémolyse des globules rouges	Se plasmatique < 0,70 $\mu\text{mol/L}$ Déficit profond : < 0,57 $\mu\text{mol/L}$ avec risque important de cardiomyopathie Signes associés de déficits : ↗ ASAT, ALAT, CK, T4 et de l'hémolyse	En SI avec inflammation : considérer les valeurs < 0,6 $\mu\text{mol/L}$ comme suspectes
Zn	Zn plasmatique : 11 à 20 $\mu\text{mol/L}$ Zn urinaire: 2,3 à 16 $\mu\text{mol/L}$	Zn plasmatique < 10,7 $\mu\text{mol/L}$ Déficit profond : < 6 $\mu\text{mol/L}$ Prendre aussi en compte les protéines marqueurs : albumine, transthyrétine, RBP Difficulté d'interprétation car redistribution du zinc et homéostasie	En SI avec inflammation : considérer les valeurs < 8 $\mu\text{mol/L}$ comme suspectes
Cr+++	Cr+++ plasmatique et urinaire Marqueurs indirects: glycémie, insulinémie, HbA1C, HOMA	Cr+++ plasmatique : < 0,6 nmol/L déficits probables si baisse de l'insulinosensibilité avérée	Dosages difficiles en raison de la contamination
I	Iodurie 100 à 199 $\mu\text{g/L}$	Iode urinaire < 100 $\mu\text{g/L}$ Déficit sévère < 20 $\mu\text{g/L}$ Risque d'hyperthyroïdie : > 200/299 $\mu\text{g/L}$	

ALAT, ASAT : transaminases hépatiques ; CK : créatine kinase ; HbA1C : hémoglobine glyquée ; HOMA : Homeostasis Model Assessment of insuline resistance ;
 RBP : retinol binding protein ; SI : soins intensifs.

LES FUMEURS

Soumis à un stress oxydant et à un état inflammatoire chronique, ils présentent des concentrations sanguines abaissées de plusieurs micronutriments antioxydants associés à des apports particulièrement bas. Les déficits en Zn et en Se sont fréquents et les exposent à une baisse de leur fonction immunitaire, aux maladies cardiovasculaires et inflammatoires ^[21].

Les déficits dans les pathologies chroniques

PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES

Le rôle du sélénium comme protecteur des LDL contre l'oxydation, son implication dans la régulation des concentrations en lipopéroxydes, son action directe sur le métabolisme des prostaglandines, suggèrent un rôle important dans la prévention des maladies cardiovasculaires ^[22]. En revanche, les dangers d'un statut excédentaire en fer, potentiellement pro-oxydant, sont régulièrement dénoncés ^[23]. L'excès de fer est délétère, car sous forme de métal de transition, il catalyse la production de l'espèce radicalaire OH^{\bullet} dans la réaction de Fenton et le cycle d'Haber-Weiss ^[1].

PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES

L'incidence des affections inflammatoires où s'observe une augmentation du stress oxydant, telles que les péricardites, l'asthme et la polyarthrite rhumatoïde, est augmentée par un statut sélénié déficitaire. Un faible taux sanguin en sélénium est retrouvé chez les patients souffrant d'arthrite rhumatoïde ^[1].

Tableau 3

Apports nutritionnels conseillés (ANC), par voie orale, recommandations de l'ESPEN (European society for nutrition clinique and metabolism) pour la nutrition parentérale à domicile et en soins intensifs et recommandations de l'AusPEN (Australian society for parenteral and enteral nutrition).

Élément	ANC adulte ^[58]	Risque de toxicité	ESPEN ^[2] Apports NP/j mmol (pondéral)	ESPEN ^[60] Soins intensifs Besoins/jour	AusPEN ^[59] Apports journaliers	AusPEN : situations de dépassement de ces doses possible
Cu	1,5–2 mg/j	Pro-oxydant à doses élevées Accumulation si cholestase	8–24 (0,5–1,5 mg/j)	Besoins diminués	5–8 μ mol (317–508 μ g)	Brûlures, pertes gastro-intestinales, bypass Non si cholestase
Fe	10 mg/j	Risque inflammatoire cardiovasculaire Hémochromatose	18–20 (0,9–1,1 mg)	Besoins inchangés	20 μ mol (1,1 mg)	Déficits profonds
Se	60 μ g/j	Syndrome cardiométabolique en cas d'administration prolongée à des doses supranutritionnelles	0,4–0,9 (42–77 μ g/j)	Besoins multipliés par 2	0,75–1,25 μ mol (60–100 μ g)	Soins intensifs, réanimation, brûlés
Zn	9–12 mg/j Femmes enceintes 15 mg/j Sujets âgés 20 mg/j	> 30 mg/j : HDL abaissées, Zn/Cu modifié > 50 mg/j : immunodépression	38–100 (2,47–6,5 mg/j)	Besoins multipliés par 2	50–100 μ mol (3,2–6,5 mg/j)	Brûlés, pertes gastro-intestinales Commentaires sur quantité nécessaires en cas de diarrhées ?
Cr+++	60 μ g/j Sujets âgés > 70 ans 120 mg/j	Accumulation cellulaire à très hautes doses ?	0,2–0,3 (10–15 μ g) 20 μ g/j si stress aigu ou fuites urinaires	Besoins augmentés	0,2–0,3 μ mol (10–15 μ g)	Femme enceinte Non en cas d'insuffisance rénale
I	150 μ g/j Femmes enceintes 200 mg/j	Risque d'hyperthyroïdisme (200 à 300 μ g/j)	0,001–1,0 (0,13–130 μ g)	Besoins diminués (désinfectants iodés)	1 μ mol (130 mg)	Non
Mo			0,2–0,26 (19–24,7 μ g)	Besoins inchangés	0,2 μ mol (19 μ g) (probablement non nécessaire)	Non
Mn	2–5 mg/j	Accumulation cérébrale possible lors de NP prolongée	3–5 (0,16–0,27 mg)	Besoins diminués	1 μ mol (55 μ g)	Non

CANCERS

Des apports et un statut optimaux en sélénium participeraient à la diminution du risque de cancers ^[1]. Cette activité protectrice du sélénium via les sélénoprotéines serait due à son action précoce sur les cellules cancéreuses ^[24,25]. Inversement, les déficits en sélénium pourraient favoriser l'apparition de certains cancers (prostate, rein, côlon et foie), notamment chez les sujets infectés par le virus de l'hépatite B ou C.

BAISSE DE L'IMMUNITÉ

Plusieurs études suggèrent qu'une carence modérée en sélénium s'accompagne d'une forte baisse de l'immunocompétence. Une carence en sélénium favorise ainsi la survenue, la virulence, ou la progression de certaines infections virales ^[26]. Les modifications de la virulence du virus coxsackie B3 dans le déficit en sélénium sous-jacentes à la cardiopathie du Keshan sont médiées par la réduction de l'activité de la glutathion peroxydase et donc par une augmentation de stress oxydatif qui favorisent l'augmentation de virulence des virus. Chez les patients infectés par le VIH, on observe une baisse brutale de la séléniémie et de l'activité de la glutathion peroxydase, associée à une production importante de radicaux libres. La séléniémie serait même un puissant facteur prédictif de l'évolution de l'infection à VIH ^[27].

DIABÈTE

Dans les diabètes de type 2 comme de type 1, et le diabète secondaire à la pancréatite chronique, les déficits en zinc sont fréquents, notamment en raison de l'augmentation des pertes urinaires ^[28]. Cause ou conséquence du diabète de type 2, le statut en chrome est significativement abaissé ^[29].

PATHOLOGIES THYROÏDIENNES

L'iode est le constituant des hormones thyroïdiennes, T4 et T3. C'est le seul rôle connu pour cet élément dont la carence touche 2 milliards d'individus dans le monde et 141 millions d'Européens ^[30]. Les déficits iodés sont fréquents, en particulier chez les femmes ^[31], et exposent au dysfonctionnement thyroïdien ^[32]. Le sélénium est nécessaire à l'action des hormones thyroïdiennes, car les trois désiodinases (5'DI, 5'DII et 5'DIII), essentielles pour la régulation des taux de T3, sont des sélénoprotéines ^[33]. En cas de déficit d'apports sélénés, les taux de sélénium sont prioritairement maintenus dans la thyroïde comme dans le cerveau. Une interaction du sélénium avec l'iode est également décrite, la carence sélénée aggravant le déficit iodé et ses conséquences sur le fonctionnement de la glande thyroïde ^[34]. En plus des déficits en iode et en sélénium, les statuts bas en zinc et en fer sont également associés à une baisse de la synthèse des hormones thyroïdiennes et de leurs fonctions.

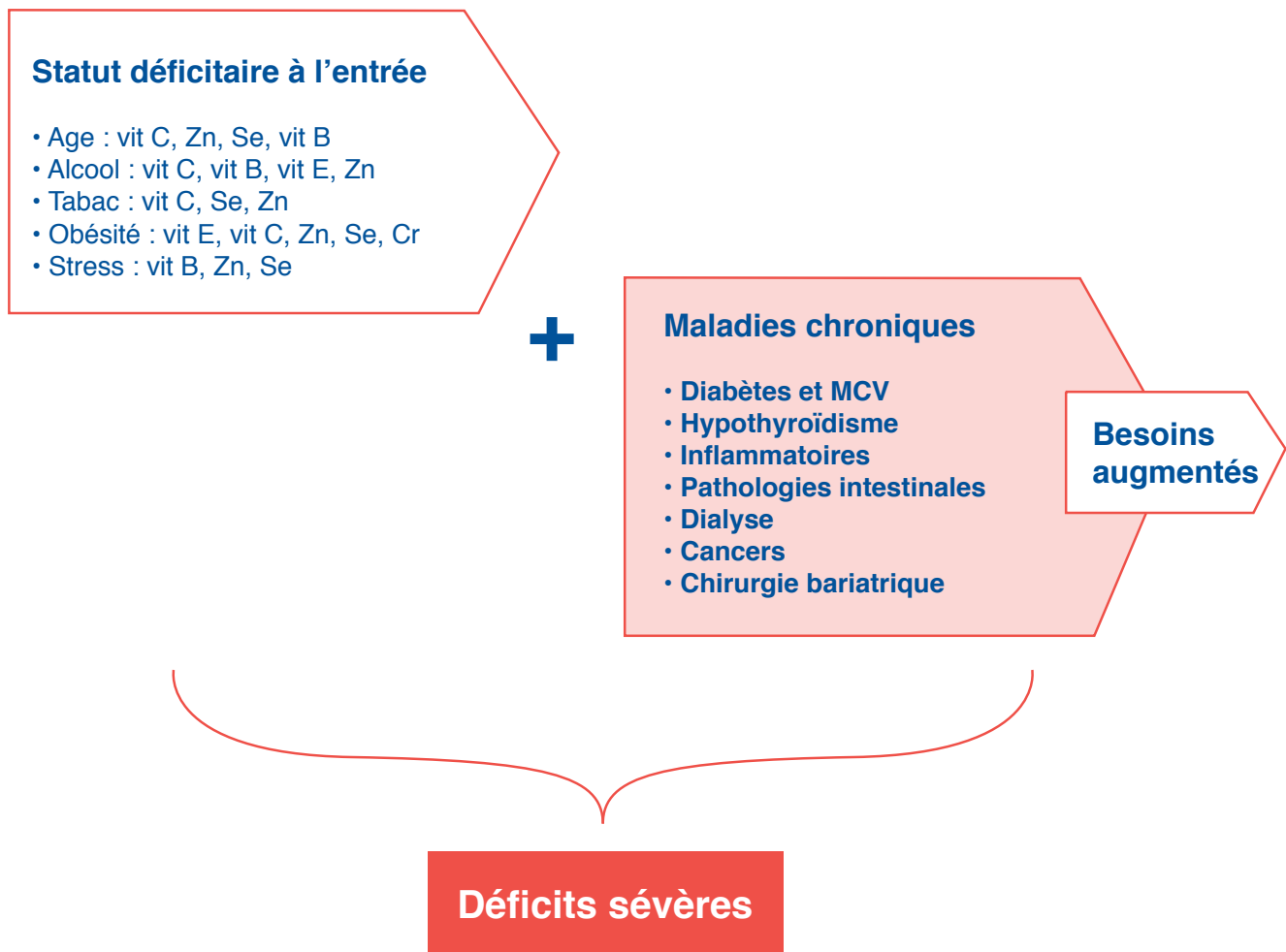


Fig. 3. Étiologies des déficits sévères. MCV : maladies cardiovasculaires.

Les déficits en pratique hospitalière et leur correction

Les déficits ou subdéficits d'apports, ainsi que les carences secondaires, dues à des besoins augmentés par des situations physiologiques, par des facteurs environnementaux ou par des pathologies chroniques sont souvent sous-estimés en nutrition clinique ^[1]. Pourtant, ils augmentent dangereusement la vulnérabilité des patients en situation d'urgence. La situation devient critique chez certaines catégories de patients de réanimation (Fig. 3.). Selon l'état du patient, l'apport d'éléments-trace visera soit à prévenir la survenue de déficits en garantissant des apports adéquats, soit à corriger les déficits par des apports à doses modérément supranutritionnelles (réplétion). L'administration de doses pharmacologiques (supplémentation) à visée thérapeutique devra être réservée à des situations particulières ou à la recherche.

PATIENTS DE RÉANIMATION

Les patients de réanimation présentent souvent une réaction inflammatoire intense avec un stress oxydant accru. Bien que les diagnostics paraissent disparates, ils constituent une entité à part ^[1] regroupant états septiques, insuffisances respiratoires, pancréatites, polytraumatismes et brûlures graves, et conditions d'ischémie-reperfusion (myocarde, aorte, etc.). De plus, certaines pathologies associent des pertes de liquides biologiques à des apports nutritionnels faibles. C'est le cas des brûlures graves, des polytraumatismes et des conditions chirurgicales nécessitant des drains, des pathologies inflammatoires digestives (avec ou sans fistules) et de l'épuration extrarénale continue ou de la dialyse. Ces conditions de déficits aigus justifient une réplétion. Chez le brûlé grave, la réplétion des pertes de cuivre, sélénium et zinc réduit les infections nosocomiales, les besoins en chirurgie par une meilleure prise des greffes, et la durée de séjour ^[35]. Des études chez des polytraumatisés ont également rapporté des bénéfices significatifs avec des réductions des complications abdominales et infectieuses ainsi que de durée de séjour ^[36].

En ce qui concerne le statut sélénié, des concentrations plasmatiques basses sont très fréquentes en réanimation, d'autant plus que l'état inflammatoire est marqué ^[1,37], chez des patients exposés à un stress oxydant accru par le contexte inflammatoire. Les études de réplétion utilisant des doses compensant des pertes, sont à distinguer des protocoles de supplémentation administrant des doses élevées sans déficit préalable démontré (exemple : sepsis et syndrome de détresse respiratoire aigu). La dose de sélénium produisant un effet anti-inflammatoire varie entre 400 et 1000 g/jour, soit 6 à 16 fois les apports nutritionnels conseillés (ANC). De grands espoirs avaient été placés dans la pharmacothérapie séléniée dans la mesure où le sélénium « à haute dose » (> 1000g/j) pouvait potentiellement atténuer la réponse inflammatoire ^[38]. Cependant, avec des apports plus élevés, 20 à 100 fois supérieurs aux besoins nutritionnels, le risque toxique doit être considéré (Fig. 4). Une méta-analyse incluant 21 études randomisées montre une réduction significative de la mortalité globale chez les patients les plus gravement atteints ^[39]. Si les bénéfices de doses modérées sont admis, la stratégie pharmacologique n'a pas encore fait la preuve de son véritable intérêt. Une étude incluant 1089 patients septiques n'a pas montré de réduction des complications infectieuses ni de la mortalité avec des doses de 1000g/j ^[40]. Une méta-analyse récente, incluant cette étude, conclut que la monothérapie haute dose de Se n'apporte pas de bénéfice notable ^[41].

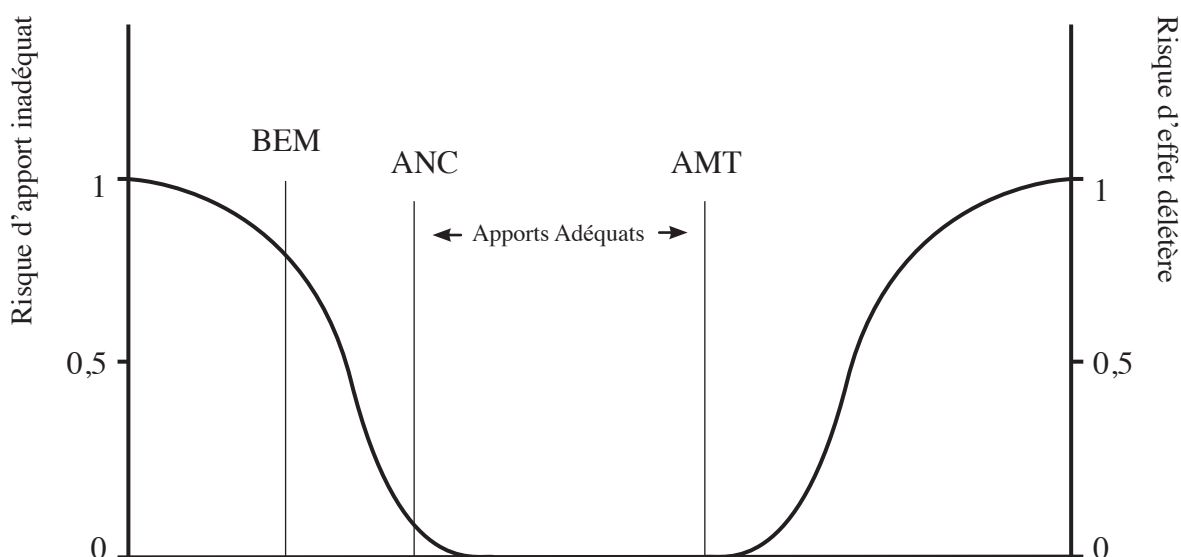


Fig. 4. Courbe effet-dose des apports en éléments-trace. BEM : besoins estimés moyens ; ANC : apports nutritionnels conseillés ; AMT : apports maximaux tolérables.

Pour le zinc, les taux plasmatiques à l'admission sont généralement bas, sans montrer toutefois un impact sur la mortalité ^[42]. Chez le patient de réanimation, l'apport de zinc, antioxydant, immunostimulant et anabolisant, apparaît crucial ^[43], sans cependant qu'il soit recommandé d'administration systématique de doses supérieures aux ANC ^[44]. L'apport de fer est considéré avec méfiance en cas d'inflammation en raison du risque d'exacerbation de celle-ci, et donc du risque d'aggravation des dysfonctions d'organes et de mortalité. Plusieurs études randomisées ont testé la complémentation en fer. En chirurgie cardiaque, par voie digestive, la supplémentation périopératoire (325 mg trois fois/jour) réduit modestement les besoins transfusionnels sans induire de complications infectieuses ^[45]. En revanche, par voie intraveineuse, chez des polytraumatisés de réanimation, l'apport de 100 mg de fer trois fois par semaine, n'a pas d'effet bénéfique ^[46]. Toutefois, lorsque les réserves sont basses (ferritine < 30g/L ou Hb < 12 g/dL chez la femme et < 13 g/dL chez l'homme), la supplémentation systématique en préopératoire d'une chirurgie digestive est utile car elle réduit les besoins transfusionnels ^[47].

Le déficit en cuivre fait l'objet d'un intérêt nouveau en réanimation. Il affecte notamment les brûlés graves, où il est causé par les pertes cutanées de cet élément ^[1,48]. Il survient également dans le cas des patients sous épuration extrarénale continue prolongée, car le cuivre est perdu de manière significative dans les effluents ^[49]. L'épuration extrarénale continue prolongée au-delà de deux-trois semaines est devenu une cause de déficit sévère en cuivre pouvant entraîner des arythmies graves, associées à des problèmes immunologiques et de cicatrisation ^[50]. Dans tous les cas de déficit en cuivre, il convient de tenir compte du mécanisme de la déplétion aiguë pour décider de la modalité de réplétion. Les apports peuvent être réalisés par voie orale, mais la compétition entre cuivre et zinc pour leur transport par les métallothionéines intestinales rend le traitement par voie digestive inefficace, et nécessite l'usage de la voie intraveineuse.

PATIENTS DE NUTRITION CLINIQUE

Dans le cadre de nutrition entérale, la couverture des besoins est généralement assurée. Cependant, il existe une littérature abondante montrant que, en cas de nutrition entérale prolongée, ceci n'est pas toujours le cas, car pour assurer la couverture des besoins, le patient devrait recevoir 1800 à 2000 kcal/jour.

Hépatopathies chroniques

Un déficit en zinc est présent dans pratiquement toutes les hépatopathies, quelle que soit leur étiologie (éthylrique, virale ou autre) ^[51]. Ce déficit est du à des apports alimentaires insuffisants, une excrétion urinaire accrue, l'activation de certains transporteurs et l'induction des métallothionéines hépatiques. Les manifestations cliniques sont variées, allant des lésions cutanées et de la cicatrisation retardée, à l'altération de l'état mental et immunitaire. La supplémentation à forte dose (150–600 mg/jour selon les études) atténue, voire bloque la progression de l'hépatopathie éthylrique par plusieurs mécanismes ^[52] : stabilisation de la fonction barrière digestive, réduction de l'endotoxémie, de la production de cytokines pro-inflammatoires et du stress oxydatif, avec atténuation de l'apoptose des hépatocytes ^[1].

Fistules digestives

Les patients présentant des fistules à haut débit, en particulier iléales, encourent le risque d'un déficit rapide et profond, pouvant nécessiter des apports de zinc jusqu'à 40 mg/jour pour équilibrer le statut ^[1].

Chirurgie bariatrique

Les chirurgies provoquant des court-circuits digestifs (type bypass gastrique, shunt biliopancréatique, switch duodécal) provoquent une malabsorption. De nombreux déficits sont observés notamment en fer ^[53], sélénium, zinc et cuivre ^[54] justifiant impérativement une complémentation systématique, ainsi qu'un suivi biologique. Le déficit en cuivre s'avère particulière grave avec pancytopénies évoquant des syndromes myélodysplasiques avec une nette augmentation des cas publiés ^[55].

Dialysés chroniques

Ces patients perdent des quantités importantes de micronutriments en cours de dialyse, ce qui explique les déficits en sélénium et en zinc et un stress oxydant accru. Prenant en compte ces déficits et des besoins accrus en antioxydants, de nombreux centres de dialyse administrent des suppléments perodialytiques. Une alternative pourrait être la prise d'aliments riches en sélénium. Par exemple, la prise quotidienne d'une noix du Brésil (5 g de noix) permet de rétablir des taux plasmatiques de sélénium adéquats et de normaliser l'activité de la glutathion peroxydase plasmatique ^[56].

QUAND ET COMMENT ADMINISTRER LES ÉLÉMENTS-TRACES ?

Les marqueurs des déficits

Les principaux signes cliniques et les valeurs-seuils de déficits couramment admis pour les principaux marqueurs de statut sont indiqués dans les Tableaux 1 et 2. Le dépistage biologique des déficits est parfois difficile à interpréter compte tenu des marqueurs dont nous disposons. Ainsi, pour le cuivre, les situations inflammatoires qui augmentent la ceruléoplasmine vont masquer un déficit possible. Pour le zinc, plusieurs marqueurs autres que le taux plasmatique seront parfois nécessaires car le zinc est soumis à une forte homéostasie, et pour le chrome, il faudra éliminer les problèmes analytiques liés aux contaminations. En réanimation, les paramètres évaluant le statut des éléments-traces et particulièrement celui en fer sont fortement perturbés par la réponse inflammatoire. Récemment, le dosage de l'hepcidine ou du récepteur soluble de la transferrine a permis une percée diagnostique en clinique ^[57]. Ce marqueur reste normal ou bas lors d'inflammation (alors que la ferritine augmente), permettant de discriminer les vrais déficits.

Les recommandations

Les éléments-trace ont des courbes dose-réponse caractéristiques : le déficit et l'excès sont également néfastes. Il n'est pas anodin d'augmenter les apports, que ce soit de manière aiguë ou chronique (Fig. 4). Les apports optimaux en éléments-trace et les seuils de carences, pour la population générale comme dans la pratique hospitalière, ont de ce fait été définis à partir d'études épidémiologiques ou cliniques et font l'objet de recommandations régulièrement mises à jour (Tableau 3).

Les ANC par voie orale ^[58] proposent des valeurs guides susceptibles de couvrir les besoins de la majorité de la population générale. Cependant, des facteurs environnementaux ou des pathologies chroniques vont majorer ces besoins. Les déficits préexistants devront de ce fait impérativement être pris en compte en médecine hospitalière.

En nutrition parentérale, les associations d'éléments-trace disponibles couvrent les besoins de base des patients stables (nutrition à domicile), mais peuvent s'avérer insuffisants chez les patients de réanimation : il est essentiel de les administrer quotidiennement ^[2]. La tendance actuelle est de réduire les apports de cuivre et de manganèse de ces solutions et d'augmenter les apports en sélénium comme le propose la Société australienne de nutrition parentale ^[59]. Les apports recommandés en nutrition parentérale par l'European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) sont similaires mais plus importants pour le Se et le Zn, et réduits pour le Fe ^[2,60].

Le suivi des suppléments

Considérant la faible spécificité des signes cliniques de déficits, l'efficacité ne pourra être évaluée en médecine hospitalière que par des indicateurs généraux comme les complications infectieuses ou la cicatrisation. En soins intensifs, mais aussi dans les circonstances hospitalières et ambulatoires, le suivi biologique des indicateurs du statut est nécessaire ^[61] (Tableau 2) car les pertes nécessitant réplétion peuvent se réduire aboutissant à des surcharges et à des risques de toxicité. À l'inverse, les doses administrées peuvent être insuffisantes pour restaurer des valeurs satisfaisantes, comme lors d'épuration extrarénale aux long cours ^[50]. Le retour aux valeurs de références sera un indicateur d'une réplétion suffisante, alors que leur dépassement devra être considéré comme potentiellement néfaste avec un risque de toxicité.

CONCLUSION

Maintenir ou restaurer un statut adéquat en éléments-trace chez les sujets identifiés à risque participe à la prévention nutritionnelle des pathologies chroniques et, chez le patient hospitalisé, combat les déficits qui retardent la récupération, entraînent des complications et augmentent la morbidité dans les états d'hypercatabolisme, d'inflammation aiguë ou d'immunodépression. La complémentation, et a fortiori la supplémentation, doivent être établies à partir des observations cliniques et des analyses individuelles du statut, car la fenêtre de sécurité est étroite. En médecine hospitalière, le dépistage biologique et clinique des déficits est essentiel et les éléments-trace doivent faire partie de toute nutrition artificielle.

DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- [1] Roussel AM, Berger MM. Eléments-traces. In: *Traité de nutrition clinique*. 4e ed. Tremblay-en-France: SFNEP; 2016. p. 167–88.
- [2] Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition. *Int Care Clin Nutr* 2009;28:387–400.
- [3] Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007;370:511–20.
- [4] Donangelo CM, King JC. Maternal zinc intakes and homeostatic adjustments during pregnancy and lactation. *Nutrients* 2012;4:782–98.
- [5] Tamura T, Goldenberg RL, Johnson KE, Chapman VR. Relationship between the pre-pregnancy BMI and plasma zinc concentrations in early pregnancy. *Br J Nutr* 2004;91:773–7.
- [6] Favier M, Hingier-Favier I. Zinc and pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:253–8.
- [7] Whittaker P. Iron and zinc interactions in humans. *Am J Clin Nutr* 1998;68(Supplément 2):442S–6S.
- [8] Pasricha SR. Should we screen for iron deficiency anaemia? A review of the evidence and recent recommendations. *Pathology* 2012;44:139–47.
- [9] Miller EM. Iron status and reproduction in US women: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Plos One* 2014;9:e112216.
- [10] Trumpff C, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaeillie J, Vandevijvere S. Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: a review. *J Trace Elem Med Biol* 2013;27:174–83.
- [11] Rayman MP, Searle E, Kelly L, Johnsen S, Bodman-Smith K, Bath SC, et al. Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial. *Br J Nutr* 2014;112:99–111.
- [12] Roussel AM. Eléments-trace (zinc, sélénium, chrome, fer), syndrome métabolique et diabète de type 2. *Med Mal Metab* 2014;8:489–93.
- [13] Kaur B, Henry J. Micronutrient status in type 2 diabetes: a review. *Adv Food Nutr Res* 2014;71:55–100.
- [14] Mocchegiani E, Costarelli L, Giacconi R, Piacenza F, Basso A, Malavolta M. Micronutrient (Zn, CuFe)-gene interactions in ageing and inflammatory age-related diseases: implications for treatments. *Ageing Res Rev* 2012;11:297–319.
- [15] Schmuck A, Roussel AM, Arnaud J, Ducros V, Favier A, Franco A. Analyzed dietary intakes, plasma concentrations of zinc, copper, and selenium, and related antioxidant enzyme activities in hospitalized elderly women. *J Am Coll Nutr* 1996;15:462–8.
- [16] Wong CP, Ho E. Zinc and its role in age-related inflammation and immune dysfunction. *Mol Nutr Food Res* 2012;56:77–87.
- [17] Sandstead HH. Human zinc deficiency: discovery to initial translation. *Adv Nutr* 2013;4:76–81.
- [18] Brewer GJ. Copper excess, zinc deficiency, and cognition loss in Alzheimer's disease. *Biofactors* 2012;38:107–13.
- [19] Akbaraly TN, Hingier-Favier I, Carriere I, Arnaud J, Gourlet V, Roussel AM, et al. Plasma selenium over time and cognitive decline in the elderly. *Epidemiology* 2007;18:52–8.
- [20] Berr C, Arnaud J, Akbaraly TN. Selenium and cognitive impairment: a brief-review based on results from the EVA study. *Biofactors* 2012;38:139–44.

- [21] Northrop-Clewes CA, Thurnham DI. Monitoring micronutrients in cigarette smokers. *Clin Chim Acta* 2007;377:14–38.
- [22] Rose AH, Hoffmann PR. Selenoproteins and cardiovascular stress. *Thromb Haemost* 2015;113:494–504.
- [23] Wolk A. Potential health hazards of eating red meat. *J Intern Med* 2017;281:106–22.
- [24] Hughes DJ, Fedirko V, Jenab M, Schomburg L, Meplan C, Freisling H, et al. Selenium status is associated with colorectal cancer risk in the European prospective investigation of cancer and nutrition cohort. *Int J Cancer* 2015;136:1149–61.
- [25] Meplan C, Hesketh J. Selenium and cancer: a story that should not be forgotten-insights from genomics. *Cancer Treat Res* 2014;159:145–66.
- [26] Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhil MA, Wunderlich F, Sies H. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr* 2015;6:73–82.
- [27] Harthill M. Review: micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases. *Biol Trace Elem Res* 2011;143:1325–36.
- [28] Quilliot D, Walters E, Bonte JP, Fruchart JC, Duriez P, Ziegler O. Diabetes mellitus worsens antioxidant status in patients with chronic pancreatitis. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1117–25.
- [29] Suksomboon N, Poolsup N, Yuwanakorn A. Systematic review and metaanalysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:292–306.
- [30] Zimmermann MB, Andersson M. Update on iodine status worldwide. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19(5):382–7.
- [31] Valeix P, Faure P, Peneau S, Estaquio C, Hercberg S, Bertrais S. Lifestyle factors related to iodine intakes in French adults. *Public Health Nutr* 2009;12:2428–37.
- [32] Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:286–95.
- [33] Kohrle J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:441–8.
- [34] Schomburg L, Kohrle J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. *Mol Nutr Food Res* 2008;52:1235–46.
- [35] Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, Chioléro RL, Revely JP, Day A, et al. Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: aggregation of two randomised trials. *Critical Care* 2006;10:R153–60.
- [36] Giladi AM, Dossett LA, Fleming SB, Abumrad NN, Cotton BA. Highdose antioxidant administration is associated with a reduction in post-injury complications in critically ill trauma patients. *Injury* 2011;42:78–82.
- [37] Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26:1536–44.
- [38] Valenta J, Brodska H, Drabek T, Hendl J, Kazda A. High-dose selenium substitution in sepsis: a prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2011;37:808–15.
- [39] Manzanares W, Dhaliwal R, Jiang X, Murch L, Heyland DK. Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16:R66.
- [40] Bloos F, Trips E, Nierhaus A, Briegel J, Heyland DK, Jaschinski U, et al., for SepNet Critical Care Trials Group. Effect of sodium selenite administration and procalcitonin-guided therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176(9):1266–76.
- [41] Manzanares W, Lemieux M, Elke G, Langlois PL, Bloos F, Heyland DK. High-dose intravenous selenium does not improve clinical outcomes in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016;20:356.
- [42] Linko R, Karlsson S, Pettila V, Varpula T, Okkonen M, Lund V, et al. Serum zinc in critically ill adult patients with acute respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:615–21.
- [43] Livingstone C. Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2015;30:371–82.
- [44] Heyland DK, Jones N, Cvijanovich NZ, Wong H. Zinc supplementation in critically ill patients: a key pharmacconutrient? *JPEN* 2008;32:510–9.
- [45] Pieracci FM, Henderson P, Rodney JR, Holena DN, Genisca A, Ip I, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of effects of enteral iron supplementation on anemia and risk of infection during surgical critical illness. *Surg Infect (Larchmt)* 2009;10:9–19.
- [46] Pieracci FM, Stovall RT, Jaouen B, Rodil M, Cappa A, Burlew CC, et al. A multicenter, randomized clinical trial of IV iron supplementation for anemia of traumatic critical illness. *Critical Care Med* 2014;42:2048–57.
- [47] Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The important role for intravenous Iron in perioperative patient blood management in major abdominal surgery: A randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2016;264:41–6.
- [48] Berger MM, Baines M, Raffoul W, Benathan M, Chiolero RL, Reeves C, et al. Trace element supplements after major burns modulate antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentration. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1293–300.
- [49] Bonafé L, Berger MM, Que YA, Mechanick JI. Carnitine deficiency in chronic critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:200–9.
- [50] Ben-Hamouda N, Charrière M, Voirol P, Berger MM. Massive copper and selenium losses cause life-threatening deficiencies during prolonged continuous renal replacement. *Nutrition* 2017;34:71–5.

- [51] Mohammad MK, Zhou Z, Cave M, Barve A, McClain CJ. Zinc and liver disease. *Nutr Clin Pract* 2012;27:8–20.
- [52] Katayama K, Saito M, Kawaguchi T, Endo R, Sawara K, Nishiguchi S, et al. Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: a preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Nutrition* 2014;30:1409–14.
- [53] Weng TC, Chang CH, Dong YH, Chang YC, Chuang LM. Anaemia and related nutrient deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5:e006964.
- [54] Freeland-Graves JH, Lee JJ, Mousa TY, Elizondo JJ. Patients at risk for trace element deficiencies: bariatric surgery. *J Trace Elem Med Biol* 2014;28:495–503.
- [55] Sonu RJ, Rashidi HH. Concurrent copper and iron deficiency in a gastric bypass patient: a great mimicker of MDS. *Blood* 2015;125:2582.
- [56] Stockler-Pinto MB, Mafra D, Moraes C, Lobo J, Boaventura GT, Farage NE. Brazil nut (*Bertholletia excelsa* H.B.K.) improves oxidative stress and inflammation biomarkers in hemodialysis patients. *Biol Trace Elem Res* 2014;158:105–12.
- [57] Heming N, Montravers P, Lasocki S. Iron deficiency in critically ill patients: highlighting the role of hepcidin. *Crit Care* 2011;15:210.
- [58] CNRS-CNERNA. Elements Traces. In: Martin A, editor. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. 3e ed. Tech Doc Lavoisier Paris Ed; 2001. p. 168–70.
- [59] Osland EJ, Ali A, Isenring E, Ball P, Davis M, Gillanders L. Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition guidelines for supplementation of trace elements during parenteral nutrition. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2014;23:545–54.
- [60] Staun M, Pironi L, Bozelli F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr* 2009;28(4):387–400.
- [61] Gagnon G, Voirol P, Soguel L, Boulat O, Berger MM. Trace element monitoring in the ICU: Quality and economic impact of a change in sampling practice. *Clin Nutr* 2014;34:422–7.