UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2005 ***N°43***

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Sophie GRANDJEAN

Présentée et soutenue publiquement le lundi 27 juin 2005

Président : **M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie**

Membres du Jury : **Mme Edith BIGOT-CORBEL, Maître de Conférence de Biochimie**
Mme Anne-Marie TU-XUAN, Pharmacien.

MINERAUX ET GROSSESSE

MINERAUX ET GROSSESSE

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACTH : Hormone adrénocorticotrope

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADPc : Adénosine diphosphate cyclique

Ag : Argent

ALA : Acide aminolévulinique

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ANC : Apports nutritionnels conseillés

Arg : Arginine

ARNm : Acide ribonucléique messager

As : Arsenic

ATP : Adénosine triphosphate

ATPase : Adénosine triphosphatase

béta HCG : Sous-unité bêta de l'hormone chorionique gonadotrope

Ca : Calcium

Ca^{2+} : Ion Calcium

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CCK-PZ : Cholécystokinine-pancréatozymine

Cd : Cadmium

CD_3 : Récepteur des lymphocytes T

CEP : Calcium elevating peptide

CO_3^{2-} : Ion carbonate

CT : Calcitonine

Cu : Cuivre

Cu^{2+} : Ion Cuivre

Cys : Cystéine

DAG : Diacylglycérol

DIT : Diiodothyrosyl

dL : Décilitre

DNP : Diphosphopyridine nucléotide ou $NADH_2$

e^- : Electron

ESF : Electrode spécifique au fluor

ETA : European thyroid association

F : Fluor

F^- : Ion fluorure

FAD : Flavine adénine dinucléotide

Fe : Fer

Fe^{2+} : Ion ferreux

Fe^{3+} : Ion ferrique

FMN : Flavine mononucléotide

g : Gramme

GH : Growth hormon ou hormone de croissance

GMPc : Guanosine monophosphate cyclique

G6PDH : Glucose-6-phosphate deshydrogénase

GSSG réductase : Glutathion réductase

GTP : Guanosine triphosphate

h : Heure

H^+ : Ion Hydrogène

HDL : High density lipoprotein

Hg : Mercure

His : Histidine

H_2O_2 : Peroxyde d'hydrogène

I : Iode

I^- : Ion iodure

IMCAL : Integral membrane calcium-binding protein

IL : Interleukine

IP_3 : Inositol triphosphate

j : Jour

K : Potassium

kcal : Kilocalorie

kg : Kilogramme

L : Litre

LaF : Fluorure de lanthane

LCAT : Lécithine cholestérol acyltransférase

LDL : Low density lipoprotein

Lys : Lysine

mg : Milligramme

Mg : Magnésium

Mg^{2+} : Ion Magnésium

MIT : Monoiodothyrosyl

µmol : Micromole

mmol : Millimole

N_2 : Diazote

Na : Sodium

Na^+ : Ion Sodium

NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide

NADH : Nicotinamide adenine dinucleotide réduit

O_2 : Dioxygène

$O_2°$: Radical Superoxyde

OH^- : Ion Hydroxyle

OH° : Radical Hydroxyle

P : Phosphore

PO_4^{3-} : Ion phosphate

Pb : Plomb

PKC : Protéine kinase C

p.p.m. : Partie par million

Pt : Platine

PTH : Parathormone

ROC : Receptor Operating Channel ou canal récepteur dépendant

RT_3 : Triiodothyronine reverse

SAA : Spectrophotométrie d'absorption atomique

Se : Sélénium

Sn : Etain

SOD : Superoxyde dismutase

T_3 : Triiodothyronine

T_4 : Tétraiodothyronine

TBG : Thyroxin binding globulin ou thyroglobuline

TBPA : Thyroxin binding prealbumin ou transthyrétine

TF IIIA : Facteur de transcription IIIA

TNFα : Facteur de nécrose tumoral alpha

TNP : Triphosphopyridine nucléotide ou $NADPH_2$

Traf : Transferrine

TRH : Thyrotropin releasing hormon

TSH : Thyroid stimulating hormon ou thyréostimuline ou hormone thyréotrope

UI : Unité internationale

VGM : Volume globulaire moyen

VIP : Vasoactive intestinal polypeptide

VLDL : Very low density lipoprotein

VOC : Voltage operating channel ou canal voltage dépendant

Zn : Zinc

Zn^{2+} : Ion Zinc.

INTRODUCTION

Les minéraux sont des éléments (métaux ou métalloïdes) absolument indispensables à la vie humaine, animale ou végétale, au même titre que les lipides, les glucides, les protides, les acides aminés ou les vitamines. Ils se trouvent en effet dans tous les tissus de tous les organismes vivants, en infimes quantités, mais en qualité essentielle d'un point de vue physiologique.

Les minéraux interviennent dans de nombreux processus biologiques, soit comme constituants de certaines protéines structurales, de l'os, de nucléotides ou d'acides nucléiques..., soit comme simples catalyseurs ou cofacteurs enzymatiques ou hormonaux dans divers métabolismes. Cependant, certains d'entre eux peuvent aussi se révéler très toxiques pour l'organisme humain, s'ils sont ingérés en quantité trop importante.

Certains de ces éléments sont nécessaires en quantité de l'ordre du gramme : ce sont les macro-éléments (calcium et magnésium par exemple), d'autres en quantité de l'ordre de quelques milligrammes ou microgrammes : ce sont les oligo-éléments (fer, zinc, cuivre, iode, sélénium, fluor...).

Dans les deux cas ces minéraux doivent être apportés par une alimentation équilibrée afin de compenser les pertes journalières (urines, selles, transpiration...) ou pour satisfaire des besoins augmentés dans certaines situations physiologiques (croissance osseuse, grossesse, allaitement, maladie, vieillesse...), notre organisme étant en effet incapable de les synthétiser.

En France, les situations de carence sont heureusement assez rarement observées, par contre, d'après plusieurs études, des déficiences d'apports sont assez fréquemment rencontrées.

Celles-ci n'engendrent généralement pas de maladies graves mais peuvent être à l'origine de fatigue, d'une baisse d'appétit, d'une moindre résistance aux infections... Il est donc nécessaire d'avoir des apports quotidiens suffisants, ces besoins étant variables suivant l'âge, le sexe, le mode de vie (tabac, alcoolisme, régime amaigrissant ou végétarien, pratique intensive d'un sport...), l'état physiologique (grossesse…), l'état pathologique...

Après avoir traité, dans une première partie, du métabolisme et des différents rôles biochimiques et physiologiques de huit de ces minéraux : le calcium, le magnésium, le fer, le zinc, l'iode, le sélénium, le cuivre et le fluor, nous nous intéresserons plus précisément à leur importance lors de la grossesse. Cet état physiologique rend l'organisme particulièrement sensible à l'alimentation qu'il reçoit, et notamment aux apports en minéraux. L'apport alimentaire doit en effet couvrir à la fois les besoins propres de la femme enceinte et ceux de son fœtus. C'est pourquoi les situations de déficience d'apport ou même de carence sont à surveiller de près car elles peuvent être à l'origine de troubles métaboliques et physiologiques non seulement chez la mère mais également chez le fœtus, ou plus tard le nouveau-né.

I BIOCHIMIE DE CERTAINS MINÉRAUX

Le calcium (Ca)

Le calcium est un macro-élément essentiel à la plupart des fonctions vitales de l'organisme humain. Il joue un rôle crucial dans de nombreux processus biologiques et exerce également une importante fonction mécanique dans le squelette.

Besoins journaliers

Le calcium est nécessaire à tous les âges de la vie, dès les premiers stades et particulièrement pendant les phases de croissance de l'organisme.

Les besoins journaliers en calcium sont estimés en moyenne à 700 mg/j chez l'adulte, d'où des recommandations d'apports de l'ordre de 900 mg/j. Ils varient cependant selon l'état physiologique des individus, avec une augmentation : lors de la croissance, pendant la grossesse et l'allaitement ou encore en période pré-ménopausique. De même, ces besoins sont nettement augmentés lors de problèmes osseux tels que les fractures.

Mais comme pour le magnésium, l'évolution de l'alimentation fait apparaître une forte baisse de l'apport calcique dans la ration alimentaire. Cet apport serait passé de 70 à 80 mg/100 kcal à l'époque de nos ancêtres de l'âge du fer (il y a environ 3000 ans), à seulement 15 à 40 mg/100 kcal actuellement. La synthèse des enquêtes alimentaires françaises montre ainsi que la couverture des besoins en calcium est variable selon l'âge et parfois insuffisante, notamment chez les adolescents et les personnes âgées.

Les apports alimentaires en calcium proviennent essentiellement des produits laitiers et de

certains végétaux comme les feuilles des crucifères ou les graines de soja, sans oublier les eaux minérales riches en calcium (100 à 500 mg/L) [31].

Tableau 1 : Apports nutritionnels conseillés en calcium (en mg/j) [31]

Enfants de 1 à 3 ans	500
Enfants de 4 à 6 ans	700
Enfants de 7 à 9 ans	900
Enfants de 10 à 12 ans	1200
Adolescentes de 13 à 19 ans	1200
Adolescents de 13 à 19 ans	1200
Femmes adultes	900
Hommes adultes	900
Femmes enceintes	1000
Femmes allaitant	1000
Personnes âgées >75 ans	1200

Métabolisme

→ Absorption

L'absorption du calcium apporté par l'alimentation s'effectue dans les conditions physiologiques normales dès l'entrée dans l'intestin grêle. Néanmoins, bien que l'absorption la plus active se situe dans le duodénum, la longueur limitée de ce segment de l'intestin fait que la quantité de calcium effectivement absorbée à ce niveau est modeste par rapport à celle absorbée

par le jéjunum, l'iléon ou le côlon.

L'absorption du calcium à travers la paroi du tube digestif s'effectue suivant deux flux distincts :

- un flux transcellulaire qui passe au travers des entérocytes, [figure 1]
- un flux paracellulaire qui passe entre deux entérocytes [figure 2].

L'absorption du calcium grâce au flux transcellulaire peut se diviser en trois étapes :

- l'entrée du calcium au travers de la bordure en brosse de la cellule intestinale. Elle se réalise selon un mécanisme de diffusion facilitée saturable qui suit le gradient de concentration entre les compartiments extra- et intracellulaire. Elle ne nécessite donc pas d'apport énergétique. Cette diffusion facilitée semble faire appel à un transporteur qui n'a pas encore été clairement identifié. Il pourrait s'agir de plusieurs protéines membranaires ayant une forte affinité pour le calcium comme la calbindine-D9k, l'Integral Membrane Calcium-Binding Protein (IMCAL) ou encore la calmoduline. Un autre mécanisme également évoqué serait lié à l'augmentation de la fluidité membranaire sous l'action de la vitamine D (calcitriol). Enfin, une petite fraction du calcium absorbé par l'entérocyte serait due à un phénomène de pinocytose,
- la traversée du calcium à l'intérieur de la cellule intestinale. Elle est aussi sous la dépendance de la calbindine-D9k, essentiellement présente dans le duodénum et dont la synthèse dépend du taux de calcitriol. Les lysosomes facilitent de leur côté les mouvements intracellulaires du calcium vers la membrane basolatérale,
- l'extrusion du calcium hors de l'entérocyte. Ce mouvement fait intervenir différents systèmes de transport actif car il s'effectue contre un fort gradient de concentration. On note l'existence d'une Ca^{++}-ATPase, d'une pompe échangeuse d'ions Na^{+}/Ca^{++} et de canaux calciques voltage-dépendants. Une sortie de calcium par exocytose est également possible pour une petite partie.

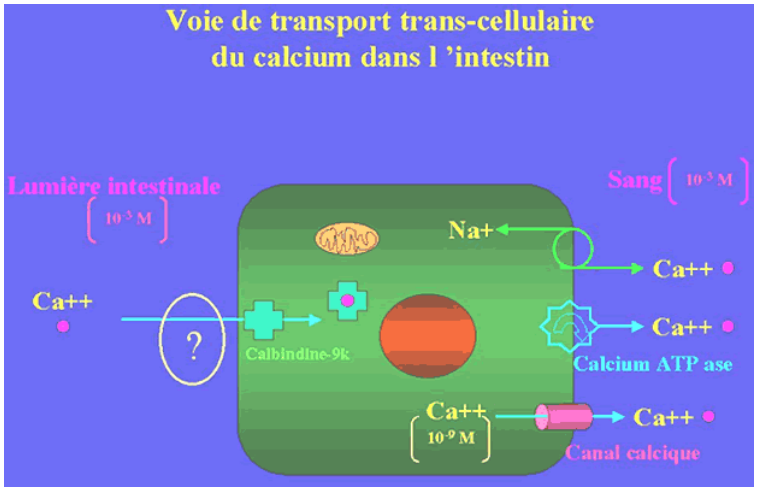


Figure 1 : Voie de transport transcellulaire du calcium dans l'intestin [42]

Le flux paracellulaire correspond quant à lui à un mouvement passif non saturable qui s'effectue soit par diffusion, soit en suivant le mouvement de l'eau et des principaux solutés osmotiquement actifs (glucose ou sodium par exemple). La diffusion du calcium est facilitée par l'existence d'un gradient électrochimique favorable entre le sang et la lumière intestinale. Le seul paramètre influant ce mode de transport est la teneur en calcium dans la lumière intestinale. Environ 20% du calcium serait absorbépar ce flux paracellulaire.

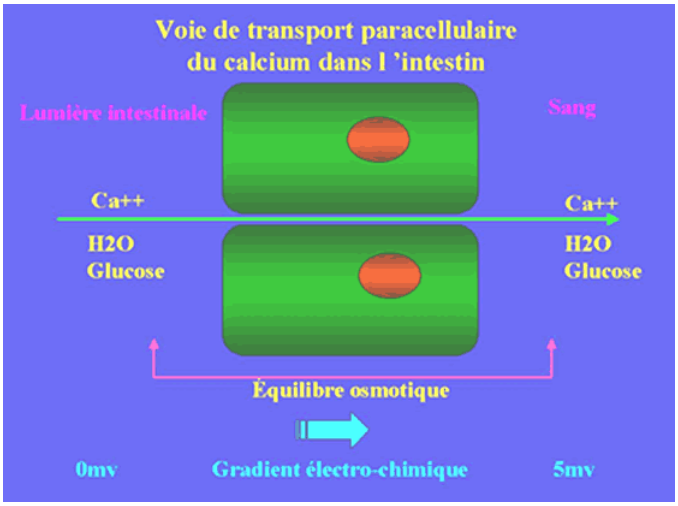


Figure 2 : Voie de transport paracellulaire du calcium dans l'intestin [42]

Le facteur le plus important favorisant l'absorption du calcium est la quantité de calcium ingéré. La quantité de calcium assimilable dépend aussi beaucoup du rapport phosphocalcique dans l'alimentation. Ce rapport Ca/P doit se situer entre 1 et 1,3 pour une absorption maximale du calcium. Par ailleurs, l'absorption du calcium est largement favorisée par la vitamine D, comme indiqué ci-dessus. Le calcium étant absorbé sous forme ionisée Ca^{++}, tous les facteurs permettant de maintenir le calcium sous cette forme sont des facteurs augmentant l'absorption de cet élément. On peut citer parmi eux l'acidité du milieu intestinal, les sucres, particulièrement le lactose qui est transformé en acide lactique au cours de la fermentation intestinale ce qui acidifie l'intestin, les acides aminés et les acides organiques. Enfin, certaines hormones comme les œstrogènes, la prolactine, l'hormone de croissance et la parathormone facilitent l'absorption calcique.

En revanche, d'autres facteurs diminuent l'absorption du calcium en le chélatant ou en le rendant insoluble : le pH basique, les graisses alimentaires qui forment des savons insolubles avec le calcium, l'acide oxalique (présent dans l'oseille, la rhubarbe, la salade…) et l'acide phytique (présent dans les céréales) qui sont éliminés sous forme d'oxalate et de phytate de calcium insolubles, les fibres alimentaires… Les glucocorticoïdes ralentissent également l'absorption du calcium en interférant avec la production de calcitriol.

Cependant, certaines études contredisent le rôle influant de la solubilité du calcium sur l'absorption. Les formes insolubles seraient en effet tout aussi bien absorbées que les formes ionisées à condition qu'elles soient ingérées au cours d'un repas [31].

On estime finalement que dans les conditions habituelles, seul un tiers de la quantité totale du calcium ingéré est absorbé [20] [31] [42].

→ **Transport**

Le transport plasmatique du calcium s'effectue sous différentes formes :

- une forme non ultrafiltrable, liée aux protéines :
  - à l'albumine (30%),
  - aux globulines (10%),
- une forme ultrafiltrable (ou diffusible) :
  - complexée à diverses molécules (bicarbonates, citrates…) (5%),
  - ionisée en Ca^{++} (55%).

Seule la fraction ionisée du calcium plasmatique peut pénétrer dans les cellules et jouer un rôle biologiquement actif. L'entrée du calcium dans la cellule se fait par l'intermédiaire de canaux calciques de nature variable suivant le type de cellule considéré. Il existe des canaux calciques dépendant de récepteurs hormonaux (canaux ROC ou Receptor Operating Channel) et des canaux calciques dépendant de la différence de potentiel transmembranaire (canaux VOC ou Voltage Operating Channel).

Pour circuler dans la cellule et pour sortir de celle-ci, le calcium emprunte deux autres dispositifs localisés dans la membrane cytoplasmique mais aussi dans les membranes des organites intracellulaires. On distingue d'une part un système de transport unidirectionnel, représenté par les Ca^{++}-ATPases (ou pompes à Ca^{++}), servant à transporter le calcium hors du cytoplasme. Il s'agit d'un système actif utilisant l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP, et stimulé par le complexe Ca-calmoduline. D'autre part, un transport bidirectionnel du calcium s'effectue grâce à l'échangeur Na^{+}/Ca^{++}. Ce système secondairement actif permet la sortie du calcium hors de la cellule grâce à l'entrée du sodium qui a lieu par diffusion passive suivant le gradient électrochimique favorable [20] [22] [42].

→ Répartition dans l'organisme

Un sujet adulte contient plus d'un kilogramme de calcium qui se répartit dans trois grands compartiments, mais de manière très inégale :

- le compartiment osseux renferme la quasi-totalité du calcium de l'organisme, à savoir environ 1000 g, soit plus de 99% du calcium total. L'os est composé de deux phases, une organique et une minérale dont les principaux minéraux sont des cristaux d'hydroxyapatite ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$),
- le compartiment intracellulaire contient quant à lui aux alentours de 10 g de calcium, essentiellement lié, sous forme de sels de phosphates localisés dans les mitochondries,
- le compartiment extracellulaire ne renferme en moyenne que 1 g de calcium, dont la répartition en calcium ultrafiltrable et non ultrafiltrable a été décrite précédemment [22] [42].

→ Régulation

Le maintien de la calcémie dans les limites normales étroites et la conservation du stock calcique dans le tissu osseux résulte de l'équilibre entre les formes libres (calcium circulant et calcium intracellulaire) et stockées (calcium de l'os et calcium des organites intracellulaires), ainsi que de la différence entre la quantité de calcium absorbée et celle qui est éliminée. Pour cela, trois hormones interviennent dans la régulation du métabolisme calcique : deux hormones hypercalcémiantes, la parathormone (PTH) et le calcitriol, et une hormone hypocalcémiante, la calcitonine [figure 3].

Toute diminution de la calcémie induit une augmentation de la sécrétion de PTH par les cellules des glandes parathyroïdes. La PTH agit alors principalement sur l'os et le rein pour que le niveau du calcium plasmatique remonte. Tout d'abord, la PTH stimule l'expression, par les

ostéoblastes, d'un gène qui va favoriser la formation et donc l'activité des ostéoclastes. Ces cellules stimulent alors la résorption de l'os, d'où la libération du calcium vers le compartiment sanguin. Au niveau rénal, la PTH augmente la réabsorption tubulaire du calcium, particulièrement par le tubule distal. Elle favorise par ailleurs la stimulation de l'enzyme 1-α-hydroxylase rénale responsable de la transformation de la vitamine D_3 en calcitriol actif. Cette augmentation du calcitriol a pour conséquence d'améliorer l'absorption intestinale du calcium, absorption qui est peut-être aussi favorisée par une action directe de la PTH sur la pompe Na^+/Ca^{++}-ATPase.

Le calcitriol, dérivé actif de la vitamine D_3 et synthétisé principalement dans le rein, améliore donc l'absorption intestinale du calcium. Il augmente d'une part la perméabilité de l'épithélium au calcium, et stimule d'autre part la synthèse de la calcium-binding-protéine chargée du transport du calcium. Il favorise aussi l'absorption du phosphate. L'os et le rein sont également des cibles importantes du calcitriol. Cette hormone, comme la parathormone, stimule la résorption osseuse en activant la différenciation des cellules en ostéoclastes. Elle augmente la synthèse de l'ostéocalcine et de la fibronectine, molécules de la matrice osseuse. Le calcitriol permet une plus forte réabsorption tubulaire rénale du calcium et du phosphate.

Les diverses actions de la PTH et du calcitriol concourent donc à augmenter la calcémie. Le calcitriol exerce alors un rétrocontrôle négatif de ce système en inhibant la synthèse de l'ARNm de la PTH. L'augmentation de la calcémie conduit également à une diminution de sécrétion de la PTH par action directe du calcium sur son récepteur sur les cellules parathyroïdiennes. On observe alors en premier lieu une diminution de la réabsorption tubulaire du calcium, puis une baisse de la résorption osseuse, suivie enfin d'une synthèse diminuée de calcitriol entraînant une moindre absorption intestinale du calcium.

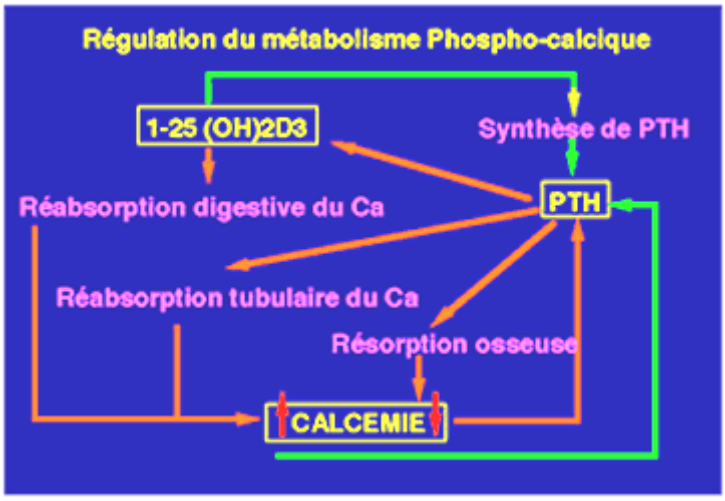


Figure 3 : Régulation du métabolisme phosphocalcique [42]

La calcitonine est quant à elle mise en jeu en cas d'hypercalcémie. Elle inhibe rapidement la synthèse des ostéoclastes et entraîne une puissante incorporation osseuse du calcium, donc une hypocalcémie. L'excrétion urinaire du calcium est aussi favorisée par la calcitonine, avec celle du magnésium, du phosphate, du sodium et du potassium.

D'autres hormones agissent à un moindre niveau sur la régulation de l'homéostasie calcique, comme les œstrogènes, les glucocorticoïdes ou la prolactine [20] [22] [42].

→ Elimination

Le calcium ingéré mais non absorbé au niveau du tube digestif est directement éliminé dans les selles. Cette voie d'élimination concerne 80% du calcium apporté par l'alimentation.

Les 20% restants sont excrétés par voie rénale avec les urines. La totalité du calcium ultrafiltrable (calcium ionisé et calcium complexé soluble), soit environ 60% du calcium plasmatique, est filtrée au niveau du glomérule rénal et passe dans l'urine primitive. Mais la quasi-totalité de ce calcium est ensuite réabsorbée au niveau tubulaire puisque seulement 1 à 3% du calcium ultrafiltré se retrouve dans les urines :

- 50 à 60% du calcium ultrafiltré sont réabsorbés le long du tubule proximal avec le sodium et l'eau,
- 20 à 25% le sont au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé,

- le tubule contourné distal permet un ajustement fin de la réabsorption autour de 10% du calcium ultrafiltré,
- le tube collecteur réabsorbe au maximum 5% du calcium ultrafiltré [20] [42].

Valeurs usuelles et méthode de dosage

Le calcium total est dosé par colorimètrie sur des échantillons de sérum ou de plasma sanguin ou d'urines, après l'action d'un agent complexant. La spectrophotomètrie d'absorption atomique (SAA), idéale, est trop onéreuse.

Seuls deux dosages du calcium sont donc régulièrement effectués :

- le calcium sérique : 90 à 105 mg/L ou 2,25 à 2,60 mmol/L
- le calcium urinaire : 1 à 4 mg/kg/24h (< 300 mg/24h)
  ou 0,025 à 0,1 mmol/kg/24h (< 7,5 mmol/24h).

Le calcium ionisé est quant à lui dosé spécifiquement par mesure électrochimique [4] [7].

Rôles biochimiques et physiologiques

Le calcium étant un minéral ubiquitaire du corps humain, il est facile de comprendre son importance dans la plupart des métabolismes et fonctions organiques.

→ <u>Rôle dans le métabolisme osseux</u>

Le squelette est un système rigide et mobile permettant le déplacement du corps et une protection de certains organes, mais c'est aussi une réserve de sels minéraux qui participe entre autres à l'homéostasie calcique.

L'os est un tissu conjonctif qui comprend une composante cellulaire (5% de l'os) et une matrice extracellulaire dure et résistante du fait de sa forte minéralisation (95% de l'os). Cette matrice est constituée de fibres de collagène au sein desquelles se logent essentiellement des phosphates de calcium et quelques carbonates de calcium. Ces dépôts de sels de calcium, une fois cristallisés en hydroxyapatite ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) en ce qui concerne les phosphates de calcium, servent de sites de synthèse de la matrice osseuse. D'autres protéines de cette matrice extracellulaire, l'ostéonectine et l'ostéocalcine, participent de façon active respectivement à la minéralisation et à la déminéralisation de l'os. Ces deux protéines ont chacune une grande affinité pour le calcium et les cristaux d'hydroxyapatite.

La formation de la fraction organique de la matrice extracellulaire est l'œuvre des ostéoblastes. Ces cellules spécialisées se positionnent en périphérie des travées osseuses en formation. Les phosphatases alcalines présentes sur ces sites fournissent des formes anioniques permettant ensuite l'imprégnation de cette trame osseuse par les sels de calcium. Les ostéoblastes deviennent progressivement matures et sont alors appelés ostéocytes. Ces cellules servent alors à maintenir le tissu osseux qui les entoure. Enfin, il existe un troisième type de cellules osseuses responsable de la résorption de l'os : ce sont les ostéoclastes. Ces derniers commencent par acidifier localement la matrice extracellulaire qui les entoure, ce qui conduit à sa déminéralisation et donc à la libération d'ions calcium et d'ions phosphates. Après cette déminéralisation, les ostéoclastes peuvent s'attaquer à la trame organique, avec l'aide des collagénases.

Le calcium est donc primordial au métabolisme osseux car il est l'élément principal de la minéralisation du squelette. Cette minéralisation lui confère en effet sa dureté et sa résistance [22].

→ <u>Rôle de second messager intracellulaire</u>

L'action cellulaire de divers messagers tels que les neurotransmetteurs (adrénaline, dopamine…) ou les hormones (insuline…) implique l'intervention de messagers intermédiaires,

notamment celles des phospho-inositides et de l'AMPcyclique. Le calcium est prépondérant dans la synthèse de ces différents messagers.

Le phosphatidylinositol est un phospholipide de la membrane plasmique qui est hydrolysé sous l'action des phospholipases C en inositol triphosphate (IP_3) et en diacylglycérol (DAG). C'est cette réaction catalytique qui nécessite la présence de calcium. L'IP3 synthétisé peut alors agir sur son récepteur spécifique qui est couplé à un canal calcique. La fixation de l'IP3 sur son récepteur provoque l'ouverture de ce canal et la libération du calcium des réserves vers le cytoplasme. L'augmentation de la concentration en calcium stimule alors divers effets biologiques en fonction du type cellulaire. Le DAG joue quant à lui le rôle de second messager en activant la protéine kinase C (PKC), mais cette activation n'est possible qu'en présence de calcium. La PKC une fois activée peut alors exercer son action et phosphoryler diverses protéines.

Le calcium est par ailleurs corrélé à la voie de l'AMPc mais de façon plus indirecte. La PKC inactive par exemple l'adénylate cyclase, ce qui empêche la formation d'AMPc. Par contre, le DAG stimule cette adénylate cyclase. Le complexe Ca-calmoduline accélère pour sa part la dégradation de l'AMPc en adénosine. Enfin, on peut citer le rôle de phosphorylation de l'AMPc sur le récepteur à l'IP_3 [22].

→ <u>Rôle dans la contraction musculaire</u>

Le calcium est le principal élément déclencheur de la contraction musculaire, qu'il s'agisse du muscle strié ou du muscle lisse. Dans les deux cas, la transmission de l'influx nerveux jusqu'à la cellule musculaire provoque une dépolarisation électrique de la membrane cellulaire. Cette dépolarisation induit une libération de calcium dans le sarcoplasme, calcium provenant des réserves intracellulaires au départ, puis du milieu extracellulaire, dans le cas des muscles striés ou directement du milieu extracellulaire dans le cas des muscles lisses. C'est l'augmentation de la concentration en calcium dans le sarcoplasme qui déclenche l'hydrolyse de l'ATP et libère ainsi de l'énergie chimique. Celle-ci se convertit en énergie mécanique dont le résultat est la contraction de la fibre musculaire.

Dans les muscles striés, la libération du calcium des réserves intracellulaires vers le sarcoplasme s'effectue par un canal récepteur activé par un métabolite du NAD, l'ADPcyclique-ribose. Le calcium libéré dans le sarcoplasme des cellules musculaires striées se fixe ensuite sur la troponine qui peut alors se dissocier des molécules d'actine et entraîner avec elle les filaments de tropomyosine [figure 4]. Les molécules de myosine se lient à leur tour aux molécules d'actine libres, ce qui déclenche l'hydrolyse de l'ATP et la libération d'énergie nécessaire aux filaments de myosine pour glisser le long des filaments d'actine : c'est la contraction du muscle. La phase de relaxation est due à la recapture du calcium, grâce aux ATPases, vers le réticulum sarcoplasmique et à moindre échelle vers les mitochondries, donc à la diminution de la concentration du calcium dans le sarcoplasme.

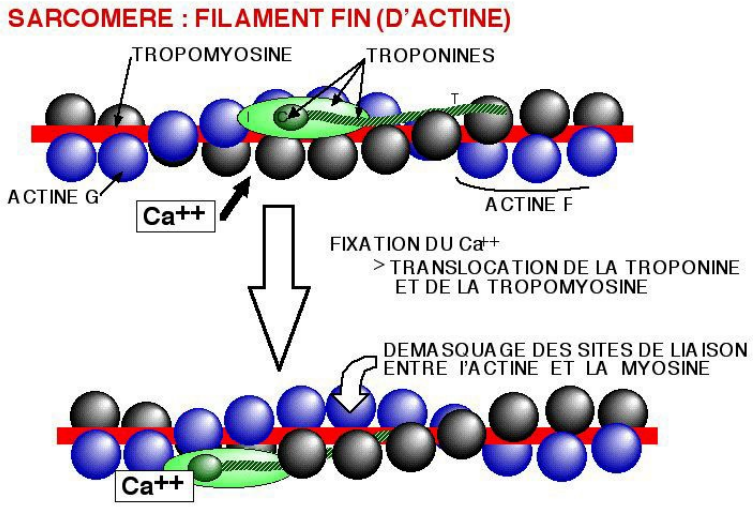


Figure 4 : Action du calcium dans la contraction musculaire [38]

En revanche, dans les cellules musculaires lisses, l'entrée du calcium est directement sous la dépendance du potentiel d'action et fait intervenir, soit des canaux VOC (voltage dépendant), soit des canaux ROC (récepteur dépendant, α_1-adrénergique par exemple). Ce n'est plus la troponine qui fixe le calcium libéré dans le sarcoplasme, mais une autre protéine appelée calmoduline. Cette molécule fixe quatre ions calcium pour former un complexe Ca-calmoduline qui phosphoryle les chaînes de myosine du muscle lisse. Les molécules de myosine exercent alors leur activité ATPasique. L'hydrolyse de l'ATP fournit l'énergie nécessaire au glissement des filaments de myosine le long de ceux d'actine et ainsi à la contraction du muscle lisse. La

relaxation fait intervenir une phosphatase qui déphosphoryle les molécules de myosine, ainsi que l'AMPcyclique et le GMPcyclique [22].

→ Rôle dans la cohésion tissulaire et la mobilité cellulaire

Deux familles de protéines nécessitant la présence de calcium interviennent dans les mécanismes de cohésion tissulaire et de mobilité cellulaire. Ce sont d'une part les protéines membranaires de l'adhérence cellulaire et d'autre part les protéines cytoplasmiques du cytosquelette.

Les protéines de l'adhérence cellulaire sont classées en quatre groupes dont trois sont dépendantes du calcium : les cadhérines, les sélectines et les intégrines. Les différents tissus de l'organisme sont équipés de cadhérines spécifiques qui interviennent dans les processus de reconnaissance entre les cellules. Ce processus de reconnaissance est notamment important lors du développement embryonnaire pendant lequel on observe des phénomènes de ségrégation cellulaire. Il s'agit d'un mécanisme de regroupement et d'agrégation de cellules possédant les mêmes cadhérines afin de constituer les divers tissus. En cas de carence en calcium, ces phénomènes de mobilité et de ségrégation cellulaire sont perturbés, d'où une mauvaise différenciation tissulaire. La cohésion des cellules grâce aux cadhérines explique également l'étanchéité des épithéliums. Ces cadhérines dépendantes du calcium interviennent aussi dans la formation de métastases. Les cellules tumorales possèdent moins de protéines membranaires, et donc de cadhérines, que les cellules saines et peuvent ainsi se détacher plus facilement du tissu tumoral pour migrer vers d'autres tissus. Les sélectines sont quant à elles responsables de l'adhérence des cellules circulantes aux cellules endothéliales. Les intégrines assurent ensuite la migration transendothéliale des cellules et leur extravasation. Ces intégrines sont en effet mobiles dans la membrane plasmique et se regroupent pour tirer la cellule vers des composants de la matrice extracellulaire qu'elles ont reconnus. Ce phénomène d'extravasation est possible grâce à l'association des intégrines aux protéines du cytosquelette.

Les protéines du cytosquelette sont assemblées en microfilaments dont certains constituent le squelette endocellulaire et d'autres sont impliqués dans les mouvements

cellulaires. Ces microfilaments d'actine, de myosine et de tropomyosine responsables de la contractilité des cellules ont été décrits dans le paragraphe sur la contraction musculaire et nécessitent l'intervention du calcium pour glisser les uns le long des autres. Ils sont en outre impliqués dans le maintien de la rigidité des cellules avec les microtubules. La polymérisation des molécules de tubuline pour former ces microtubules ne fait cependant pas appel au calcium. Par contre, les phénomènes de polymérisation et de dépolymérisation des filaments d'actine et de myosine font intervenir le calcium. Enfin, certaines cellules comme les plaquettes ou les macrophages qui se déplacent en émettant des pseudopodes doivent être très flexibles. La fluidité de leur cytosquelette est augmentée par l'insertion de molécules de fragmentine dans les filaments d'actine lorsque la concentration en calcium dans lecytoplasme s'élève [22].

→ <u>Rôle dans les processus d'exocytose</u>

Le calcium joue un rôle majeur dans les processus d'exocytose, qu'il s'agisse des sécrétions des glandes endocrines ou exocrines ou bien de la libération des neurotransmetteurs. L'augmentation du calcium provient de l'entrée de cet ion par les canaux calciques ou bien de sa libération à partir des réserves intracytoplasmiques (mitochondries, réticulum endoplasmique…). Le calcium se lie alors à la calmoduline. Le complexe ainsi formé peut, d'une part se fixer aux vésicules de stockage, et d'autre part activer les kinases dépendantes du calcium qui phosphorylent diverses protéines membranaires, ce qui permet la migration de ces vésicules. Le calcium libre diminue également les charges négatives des phospholipides membranaires, aidant ainsi les membranes plasmiques et vésiculaires à fusionner entre elles. En outre, l'énergie nécessaire à l'exocytose est en partie apportée par l'ATPase dépendante du calcium [22].

→ <u>Rôle dans le processus d'hémostase et la coagulation</u>

Le calcium intervient à tous les niveaux de la coagulation, de la vasoconstriction réflexe suite à la lésion à la coagulation proprement dite, en passant par les étapes de l'hémostase.

Comme cela a été expliqué précédemment, le calcium est indispensable à la contraction des muscles lisses. Lorsqu'un tissu est lésé, la vasoconstriction réflexe permet de diminuer l'écoulement sanguin et d'induire l'hémostase primaire.

Le calcium est également au centre des réactions de l'hémostase primaire. Après la phase d'adhésion plaquettaire, l'étape d'activation des plaquettes conduit à la dégranulation des vésicules qu'elles contiennent. De nombreuses substances sont alors libérées, comme l'ATP, l'ADP, la sérotonine, le thromboxane A_2 et le calcium. Toutes ces substances, ainsi que le collagène du tissu endothélial et la thrombine mise en jeu dans les voies de la coagulation, concourent à augmenter la concentration cytosolique en calcium à partir des réserves intracellulaires, notamment par l'action de l'IP_3. Cette augmentation du calcium amplifie alors l'activation plaquettaire et renforce la vasoconstriction par le biais de la sérotonine et du thromboxane. Une partie du calcium libéré passe également dans le sang et permet la fixation du fibrinogène sur les plaquettes lors de la phase d'agrégation plaquettaire.

La transformation du fibrinogène en fibrine correspond à l'étape de coagulation proprement dite. Le calcium est l'un des facteurs de coagulation : il s'agit du facteur IV. Il est indispensable à l'activation de certains facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) en établissant un lien entre les phospholipides membranaires anioniques des cellules et les facteurs d'activation enzymatiques du plasma [22].

→ <u>Rôle dans l'immunité</u>

Lors d'une réaction inflammatoire, la stimulation des récepteurs de surface des lymphocytes T, tels que les récepteurs CD_3, s'accompagne d'une élévation du taux de calcium intracytoplasmique grâce à la voie de l'IP_3. Cette voie permet la libération du calcium à partir des réserves intracellulaires, mais une entrée de calcium provenant du milieu extracellulaire est aussi observée, ce qui conduit à une augmentation prolongée de la concentration en calcium dans le cytoplasme. Ce calcium semble ensuite indispensable à l'activation des lymphocytes T et à la stimulation de l'interleukine 2 (IL2) [22].

2- Le magnésium (Mg)

Le magnésium, second cation intracellulaire après le potassium, constitue un élément majeur du métabolisme et de la physiologie de notre organisme. Plusieurs centaines d'enzymes dépendent de ce macro-élément et il joue par ailleurs un rôle fondamental dans l'équilibre ionique des cellules. Le magnésium est également un élément ubiquitaire qui participe à la physiologie de nombreux tissus.

Besoins journaliers

Le magnésium est présent dans la plus grande partie des aliments, qu'ils soient d'origine végétale ou animale. Cependant, l'évolution de l'alimentation moderne et les techniques agroalimentaires dans les pays industrialisés tendent à réduire de façon importante l'apport en magnésium de la ration quotidienne.

On estime le besoin moyen en magnésium à 5 mg/kg/j quel que soit le sexe des individus. Ce chiffre est néanmoins à majorer lors des périodes de la vie où le besoin est maximal : la croissance à l'adolescence, la grossesse et l'allaitement. Les apports nutritionnels conseillés (ANC) sont calculés en tenant compte d'un coefficient de variation estimé à 10% du besoin moyen : les ANC sont évalués à 6 mg/kg/j.

De récentes études, l'étude SUVIMAX en France notamment, montrent que les apports journaliers sont inférieurs aux apports nutritionnels conseillés pour plus des deux tiers des sujets français. Ces apports seraient de 370 mg/j chez l'homme et de 280 mg/j chez la femme [31].

Tableau 2 : Apports nutritionnels conseillés en magnésium (en mg/j) [31]

Enfants de 1 à 3 ans	80
Enfants de 4 à 6 ans	130
Enfants de 7 à 9 ans	200
Enfants de 10 à 12 ans	280
Adolescentes de 13 à 19 ans	370
Adolescents de 13 à 19 ans	410
Femmes adultes	360
Hommes adultes	420
Femmes enceintes	400
Femmes allaitant	390
Personnes âgées >75 ans	400

Métabolisme

→ Absorption

Dans les conditions physiologiques, seuls 30 à 50% du magnésium ingéré sont absorbés sous forme ionisée Mg^{++}, le reste étant directement éliminé dans les selles. L'absorption a lieu tout au long du tube digestif, mais principalement au niveau du duodénum distal et de l'iléon.

Deux mécanismes interviennent dans l'absorption du magnésium. Le principal

mécanisme est une diffusion passive du magnésium à travers la paroi intestinale. Cette diffusion passive est non saturable et augmente proportionnellement aux apports alimentaires en cet élément. Le deuxième mécanisme est représenté par un processus de diffusion facilitée : diffusion passive de la lumière intestinale vers les cellules pariétales, puis transport actif de ces cellules vers le sang. Ce processus saturable peut donc jouer un rôle pour s'opposer aux variations de l'apport en magnésium. Il interviendrait surtout pour des taux faibles d'apport en magnésium.

L'absorption du magnésium s'effectue parallèlement à celle de l'eau. Elle est d'autant plus importante que le temps de transit intestinal est long. La concentration du magnésium dans le tube digestif reste le principal facteur contrôlant la quantité de magnésium absorbée.

Une alimentation riche en protéines (surtout en protéines animales), en glucides favorisant la sécrétion d'insuline, en vitamines D et B favorise l'absorption du magnésium, de même que la parathormone et une légère acidité gastrique. En revanche, un régime trop riche en graisses saturées, en fibres, en phytates et en calcium, ainsi que l'alcool ont tendance à inhiber cette absorption de magnésium [8] [20] [31].

→ Transport

Dans le plasma, le magnésium existe sous deux formes :

- une diffusible représentée par le magnésium ionisé (55%) et le magnésium complexé (15%),
- une non diffusible représentée par le magnésium lié aux protéines (30%).

Les mécanismes de transport du magnésium au travers des cellules et le maintien du gradient élevé entre le magnésium intra- et extracellulaire ne sont pas totalement élucidés. La captation du magnésium par les cellules semble dépendre d'un mécanisme de diffusion facilitée tandis que sa sortie serait due à un transport actif glucidodépendant.

Les vitamines D et $B_{6,}$ et l'insuline augmentent le taux de magnésium intracellulaire. A

l'opposé, l'adrénaline diminue ce taux [8] [20] [31].

→ Répartition dans l'organisme

Le capital magnésique est estimé aux alentours de 25 g chez un adulte.

La quasi-totalité du magnésium de l'organisme se situe dans le compartiment intracellulaire. L'os renferme la majeure partie du magnésium (60%). Le magnésium musculaire représente quant à lui 25% du magnésium corporel et participe activement à la contraction musculaire. Le reste des réserves se répartit dans l'ensemble de l'organisme, essentiellement dans le système nerveux et les organes à haute activité métabolique : myocarde, foie, tube digestif, rein, glandes exocrines et endocrines, systèmes sanguin et lymphatique. Le magnésium ionisé ne représente que 1 à 5% du magnésium intracellulaire. Ce magnésium libre dans les cellules est en équilibre d'échange avec le magnésium lié aux différentes structures cellulaires.

Le magnésium extracellulaire ne constitue que 1% du capital magnésique total. Il est pour un tiers (33%) lié aux protéines, essentiellement l'albumine, et pour deux tiers ultrafiltrable (67%). Cette partie se divise elle-même en magnésium ionisé (60%) et magnésium complexé (7%). Pour cette raison, le dosage du magnésium plasmatique est un reflet très incomplet des réserves totales de magnésium [8] [20] [31].

→ Régulation

La régulation du métabolisme du magnésium résulte de nombreux facteurs, ce qui la rend très complexe. On note d'une part l'intervention directe des organes qui président au métabolisme du magnésium (rein et intestin), et d'autre part une régulation hormonale.

Le rein est le principal organe impliqué dans l'homéostasie du magnésium. Physiologiquement, près de 97% du magnésium filtré par le rein sont réabsorbés au niveau de l'anse ascendante de Henlé : le taux de réabsorption est donc proche de la saturation. Une surcharge en magnésium entraîne automatiquement une augmentation de la magnésurie, par un mécanisme de régulation passive. En revanche, la baisse de la magnésurie induite par un déficit en magnésium n'est pas uniquement due à cette régulation passive du rein.

L'absorption intestinale interviendrait également afin de maintenir un taux de magnésium plasmatique relativement constant. Le magnésium pourrait modifier la sécrétion d'hormones polypeptidiques digestives (Vasoactive Intestinal Polypeptide ou VIP et Calcium Elevating Peptide ou CEP) qui pourraient en contrepartie modifier l'absorption du magnésium. En cas de carence en magnésium, il a aussi été observé un ralentissement du transit intestinal afin d'augmenter le taux d'absorption du magnésium ingéré, et donc le taux de magnésium plasmatique.

Ces deux processus ne suffisent cependant pas à expliquer la stabilité de la magnésémie. Lorsque la carence en magnésium se prolonge, le taux de magnésium plasmatique finit par diminuer. Le magnésium tissulaire labile est alors libéré afin de restaurer une magnésémie normale.

Il existe par ailleurs une régulation hormonale importante de la magnésémie. Elle est exercée par trois groupes d'hormones et neurohormones qui agissent à des niveaux différents :

- l'adrénaline et l'insuline participent surtout à la régulation des échanges magnésiens entre le compartiment extracellulaire et les tissus mous. Ces deux hormones agissent en sens inverse l'une de l'autre : l'hypomagnésémie stimule d'un côté la sécrétion médullosurrénallienne d'adrénaline qui va à son tour favoriser la sortie du magnésium intracellulaire des tissus mous, et de l'autre la sécrétion d'insuline qui favorise au contraire l'influx du magnésium dans la cellule à partir du compartiment plasmatique. Une augmentation du magnésium plasmatique agit en sens inverse sur la sécrétion de ces hormones. L'adrénaline et l'insuline permettent donc d'assurer la stabilité du taux de magnésium cellulaire,
- la parathormone (PTH) et la calcitonine (CT) contrôlent quant à elles principalement les échanges entre le compartiment extracellulaire et les tissus osseux. Le déficit cellulaire en magnésium, suite à une hypomagnésémie, induit en effet une augmentation du calcium

intracellulaire afin de rétablir l'équilibre ionique de la cellule, et donc une hypocalcémie. Il est alors logique que la parathormone et la calcitonine, hormones de l'homéostasie calcique interviennent également dans celle du magnésium. La sécrétion de parathormone par la parathyroïde augmente en cas d'hypomagnésémie alors que celle de la calcitonine diminue, et inversement en cas d'hypermagnésémie,

- la taurine, secrétée par le rein, intervient enfin pour éviter les perturbations induites par le couple adrénaline-insuline sur la cellule (dépolarisation membranaire, surcharge phosphocalcique…). Elle joue un rôle important de stabilisateur membranaire, chélateur du calcium et antioxydant notamment, ainsi qu'un rôle direct d'épargne magnésique dans la cellule [8] [31].

→ Elimination

La voie d'élimination majeure du magnésium est rénale. Elle concerne le magnésium diffusible du plasma, c'est-à-dire le magnésium ionisé (60% du magnésium plasmatique) et le magnésium complexé (7% du magnésium plasmatique). Cette partie diffusible est d'abord filtrée par le glomérule puis réabsorbé à près de 97% au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé principalement. Ce mécanisme de réabsorption fonctionne donc quasiment à saturation.

Les sécrétions fécales et sudorales sont habituellement d'importance accessoire [8] [20].

Valeurs usuelles et méthode de dosage

Les dosages de référence du magnésium sont réalisés par spectrophotomètrie d'absorption atomique (SAA) :

- magnésium sérique : 18 à 22 mg/L ou 0,75 à 0,90 mmol/L
- magnésium érythrocytaire : 40 à 60 mg/L ou 1,60 à 2,45 mmol/L

- magnésium urinaire : 60 à 200 mg/24h ou 2,5 à 8,2 mmol/24h environ [7].

Rôles biochimiques et physiologiques

Les propriétés biochimiques du magnésium sont incontestables et s'exercent à différents niveaux. Le magnésium agit par ailleurs à l'échelon physiologique.

→ Rôle dans le métabolisme énergétique

Le magnésium est un élément indispensable à la synthèse des composés à "liaisons riches en énergie". Ces liaisons servent de réserve d'énergie prête à être dépensée lors de réactions chimiques. Elles sont présentes dans de nombreux substrats des réactions de phosphorylation comme l'ATP (Adénosine Triphosphate), principale source d'énergie de l'organisme, le GTP (Guanosine Triphosphate) et les autres nucléotides triphosphates, la phosphocréatinine ou encore l'acétylcoenzyme A. La synthèse de ces composés à partir des produits de leur propre dégradation s'effectue par phosphorylation couplée à des réactions d'oxydoréduction nécessitant l'intervention du magnésium. En fait, le principal substrat de la phosphorylation est le complexe ATP-Mg.

De plus, le magnésium s'avère aussi indispensable à l'utilisation de ces liaisons riches en énergie dans les réactions de transfert des radicaux phosphoryles ou d'hydrolyse. Il active ces réactions effectuées par de nombreuses phosphoryltransférases : adénylate kinase, créatine kinase, pyruvate kinase, glucokinase, hexokinase, adénylate-cyclase catalysant la conversion de l'ATP en AMP (Adénosine Monophosphate), guanylate-cyclase, adénosine-triphosphatase dégradant l'ATP…

La formation puis l'utilisation de ces liaisons riches en énergie constituent la base de toutes les réactions de synthèse et d'activité cellulaire [8] [20].

→ Rôle dans la synthèse des transporteurs d'hydrogène (H_2) et d'électrons

Le magnésium intervient dans la synthèse de divers transporteurs fondamentaux des réactions d'oxydoréduction :

- les phosphopyridines nucléotides : DNP (Diphosphopyridine Nucléotide ou $NADH_2$) et TNP (Triphosphopyridine Nucléotide ou $NADPH_2$),
- les flavines nucléotides : FAD (Flavine Adénine Dinucléotide) et FMN (Flavine Mononucléotide),
- le coenzyme A [8].

→ Rôle dans la synthèse et l'activité enzymatique

Le magnésium active de très nombreuses enzymes (plus de 300). Deux mécanismes d'activation sont invoqués. Le magnésium peut, d'une part, se lier par chélation au substrat comme c'est le cas pour l'ATP ou le GTP. C'est le complexe ainsi formé, Mg-ATP ou Mg-GTP qui devient le véritable substrat de la réaction. Il peut, d'autre part, d'abord se lier à l'enzyme de la réaction, lui conférant ainsi sa conformation active pour agir sur son substrat, comme pour la pyruvate kinase par exemple.

Les enzymes activées par le magnésium interviennent dans les grandes voies métaboliques :

- glucidique (glucokinase, hexokinase, glucose-6-phosphatase, glucose-6-phosphate déshydrogénase ou G6PDH, pyruvate kinase, aldolase, glycogène synthase phosphatase, 6-phosphofructokinase…),
- nucléique et protéique (ARN polymérase, ADN polymérase, ornithine transcarbamylase, glutamine-synthétase, créatine-kinase, leucine aminopeptidase…),
- lipidique (acétylcoenzyme A synthétase, diglycéride kinase, mévalonate kinase, lécithine-cholestérol-acyltransférase ou LCAT…),

et dans d'autres réactions enzymatiques diverses utilisant la cholinestérase ou la phosphatase alcaline par exemple.

Cependant, le magnésium peut parfois au contraire inhiber certaines enzymes. Le magnésium libre inhibe par exemple les canaux calciques de type L ou l'activité ATPasique de la myosine.

Mais surtout, le magnésium participe à la synthèse des enzymes, soit en tant qu'élément constitutif des métalloenzymes telles que la phosphatase alcaline, soit par son rôle dans la synthèse protéique en général et donc dans celle des enzymes en particulier [8] [20].

→<u>Rôle dans la stabilisation des membranes cellulaires</u>

Le magnésium étant un élément ubiquitaire de l'organisme et à 99% intracellulaire, son rôle dans les cellules est prépondérant. Même si la concentration cellulaire en magnésium varie en fonction des tissus, le rôle du magnésium à l'intérieur des cellules reste identique.

La distribution du magnésium au sein de la cellule est, elle aussi, hétérogène d'un compartiment cellulaire à l'autre et dépend de la capacité du magnésium à former des chélates avec divers composants cellulaires. Le magnésium se complexe avec les phospholipides des membranes des cellules et organites subcellulaires (mitochondries, réticulum endoplasmique, membrane nucléaire…). Ceci explique le rôle de stabilisateur membranaire exercé par le magnésium et la forte teneur en magnésium de ces structures. Cet élément forme également des chélates avec les acides nucléiques justifiant ainsi la forte concentration du magnésium dans le noyau et les ribosomes. Le taux de magnésium lié à ces diverses structures s'équilibre avec le

taux de magnésium libre afin d'exercer ses fonctions de façon optimale.

Le rôle stabilisateur membranaire joué par le magnésium dépend essentiellement de sa structure. La liaison du magnésium avec les phospholipides réduit la fluidité et la perméabilité de la membrane grâce à des effets électrostatiques polarisants. En cas de déficit magnésique, les membranes deviennent moins perméables et se dépolarisent simultanément, ce qui induit des modifications ioniques dans la cellule.

Le magnésium stimule aussi l'adhésion des cellules entre elles en se liant à divers types d'intégrines et d'immunoglobulines.

La stabilisation des membranes subcellulaires par le magnésium et sa liaison aux acides nucléiques permet également de maintenir l'intégrité anatomique et fonctionnelle des organites cellulaires : mitochondries, lysosomes, ribosomes et noyau. Le magnésium stabilise notamment les hélices d'ADN et d'ARN [8].

→ Rôle dans la physiologie neuromusculaire

Le magnésium possède des propriétés sédatives des fibres nerveuses. Une hyperexcitabilité neuromusculaire diffuse a ainsi été constatée en cas de carence magnésique, par un effet curarisant sur les neurones extraduraux et sur les jonctions neuromusculaires.

Au niveau musculaire, le magnésium renforce son action sédative en abaissant l'excitabilité des fibres musculaires striées et lisses. Le mécanisme majeur invoqué est le rôle du magnésium dans l'homéostasie calcique. Le cycle de contraction-relaxation musculaire est en effet obtenu par la libération puis la séquestration du calcium par le réticulum sarcoplasmique. Le magnésium exerce son action sédative en perturbant la libération du calcium au sein des cellules musculaires. Il est par ailleurs nécessaire à la recapture calcique par ces mêmes cellules. En cas de déficit magnésique, on comprend donc que la contraction est facilitée et la relaxation inhibée.

De plus, il accroît le rendement musculaire en participant à la mise en réserve et à

l'utilisation énergétique, ainsi qu'à la constitution de l'actine et à la solubilité de la myosine [8] [31].

→ Rôle sur le système cardiovasculaire

Le magnésium joue un rôle de protection du myocarde en déprimant la conductibilité et l'irritabilité cardiaque, ainsi qu'en exerçant des effets vasodilatateurs musculotropes, grâce à sa propriété antagoniste calcique. Le déficit magnésique est souvent responsable d'arythmies cardiaques ou de torsades de pointe.

Le magnésium jouerait par ailleurs un rôle important dans la protection contre le développement de l'athérosclérose, grâce à son action inhibitrice sur la peroxydation lipidique et à son effet hypocholestérolémiant.

Au niveau vasculaire enfin, le magnésium agit aussi de façon directe sur la contractilité des cellules musculaires et endothéliales, toujours grâce à son action antagoniste calcique : il maintient ainsi une certaine vasodilatation des vaisseaux. Une déficience en magnésium ne modifie cependant pas la tension artérielle, tout en accroissant l'activité vasoconstrictrice des cellules [8] [31].

→ Rôle sur les éléments figurés du sang

Le magnésium joue un rôle antithrombotique physiologique en réduisant l'agrégation plaquettaire. Il active en effet la dégradation de l'ADP, médiateur majeur de l'agrégation plaquettaire. Une action membranaire directe du magnésium sur les plaquettes est également possible. Cette propriété antithrombotique du magnésium serait aussi liée à son action sur les membranes érythrocytaires : le magnésium favorise la déformabilité des globules rouges et l'intégrité de leurs membranes.

Une action anti-inflammatoire du magnésium a pu être mise en évidence après

l'observation de signes cliniques d'inflammation chez les sujets carencés en magnésium. Ce dernier agit en favorisant la phagocytose par les leucocytes, la production de lymphocytes et leur transformation blastique. Il réduit la réaction inflammatoire en inhibant la libération, par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles, de nombreuses substances biologiques impliquées dans les phénomènes inflammatoires telles que l'interleukine 6 (IL6) ou le TNFα [8].

→ **Rôle dans la synthèse osseuse**

Le magnésium active l'ossification en agissant à la fois sur la synthèse de la matrice protéique de l'os et sur sa minéralisation. Comme il a été dit précédemment, il participe à la synthèse et à l'activation de nombreuses enzymes et autres substances nécessaires à la synthèse de l'os (phosphatases alcalines, ATPase, collagène ou encore mucopolysaccharides).

Le magnésium intervient aussi sur le processus d'ossification au niveau hormonal. Il régule en effet la sécrétion et la réponse osseuse à la parathormone (PTH) et au 1,25-dihydroxy-colécalciférol (calcitriol ou 1,25-dihydroxy-vitamine D_3).

La carence en magnésium entraîne donc un véritable vieillissement de l'os en réduisant sa synthèse par les ostéoblastes et en favorisant sa résorption par les ostéoclastes [8] [31].

→ **Rôle dans la fonction digestive**

Grâce à son rôle dans la synthèse de nombreuses enzymes et autres protéines ou hormones polypeptidiques (mucines des sucs digestifs, cholécystokinine-pancréatozymine ou

CCK-PZ, entéroglucagon…), le magnésium prend part à la fonction digestive. Il stimule ainsi la sécrétion pancréatique et intervient dans diverses fonctions hépatiques et sur l'absorption intestinale [8].

→ Rôle dans la fonction de reproduction

Tout d'abord, le magnésium intervient sur la reproduction au niveau de la fécondation : il augmenterait la fertilité et activerait la mobilité des spermatozoïdes chez l'homme, et la richesse en magnésium du régime maternel favoriserait la prédominance féminine du "sex ratio".

Pendant la grossesse, le magnésium exerce une activité tocolytique sur le muscle utérin et assure une bonne trophicité fœtale. Il active la Na^+/K^+-ATPase placentaire de la femme enceinte.

Enfin lors de la grossesse et pendant toute la phase d'allaitement, le magnésium intervient dans la concentration en graisses et dans la production du lait maternel [8].

3- Le fer (Fe)

Le rôle du fer sur la santé semble reconnu depuis plusieurs millénaires. Présent en très faible quantité dans l'organisme, il a néanmoins une action primordiale dans de nombreuses fonctions biologiques.

Besoins journaliers

Le fer est quantitativement le principal oligo-élément de l'organisme humain qui en renferme 3 à 5 g. Mais les besoins en fer sont normalement faibles, du fait d'un recyclage permanent de cet élément au sein de notre organisme. Ces besoins ne correspondent donc qu'à la perte journalière en fer de chacun.

Cependant, ces pertes sont extrêmement variables d'un individu à l'autre en fonction du sexe, de l'âge, de l'état physiologique (grossesse ou lactation) ou encore de l'état pathologique.

Tout d'abord, les pertes augmentent chez la femme en période menstruelle : les pertes pourraient être de 0,4 à 0,5 mg par jour en plus de la perte normale d'environ 1 mg. A noter néanmoins que les contraceptifs oraux diminuent de façon importante le volume des règles tandis que les dispositifs intra-utérins l'augmentent.

La grossesse accroît elle aussi considérablement les besoins en fer du simple fait de l'augmentation de la masse des globules rouges, de la constitution des tissus du fœtus et du placenta. Après l'accouchement, les besoins en fer sont supérieurs à ceux d'une femme en période d'activité génitale normale, puisqu'il faut restaurer les réserves en fer de la mère qui ont été épuisées par le fœtus en fin de grossesse et par les hémorragies de l'accouchement. La lactation accroît elle aussi les besoins en fer puisqu'il faut assurer l'apport en fer au nouveau-né, malgré une faible teneur en fer du lait maternel.

L'apport en fer doit également être augmenté chez les nouveau-nés et les jeunes enfants, jusqu'à l'adolescence, en raison de la croissance des tissus et de la masse érythrocytaire.

Les variations des pertes en fer peuvent enfin avoir une origine pathologique, responsable dans tous les cas de saignements visibles ou occultes, qu'il s'agisse :

- de saignements répétés comme les épistaxis, les saignements digestifs, les hémorroïdes, les endométrioses…
- de maladies comme les fibromes utérins, les varices œsophagiennes, les hernies hiatales, les ulcères, les cancers digestifs…
- de certaines parasitoses comme l'ankylostomiase ou la trichocéphalose en provoquant des saignements.

Les besoins quotidiens en fer chez l'adulte sont donc évalués à 1 à 2 mg/j chez l'homme et à 2 à 4 mg/j chez la femme, ce qui correspond environ à 1/10ème des besoins métaboliques estimés à 25 à 35 mg/j. Le reste est quant à lui fourni par le turn-over martial.

Ces besoins journaliers sont en général couverts par une alimentation variée et équilibrée. Celle-ci apporte chaque jour 10 à 20 mg de fer, dont seulement 1 à 4 mg seront absorbés. Les apports en fer dépendent en effet de le teneur de l'alimentation en fer ainsi que de son absorption, très variable suivant la forme sous laquelle se présente le fer dans les aliments [10] [15] [20] [31] [43].

Tableau 3 : Apports nutritionnels conseillés en fer (en mg/j) [31]

Enfants de 1 à 3 ans	7
Enfants de 4 à 6 ans	7
Enfants de 7 à 9 ans	8
Enfants de 10 à 12 ans	10
Adolescentes de 13 à 19 ans	16
Adolescents de 13 à 19 ans	13
Femmes adultes	16
Hommes adultes	9
Femmes enceintes*	30
Femmes allaitant	10
Personnes âgées >75 ans	10

* Les besoins en fer étant tellement élevés chez la femme enceinte, il paraît difficile de les couvrir par l'alimentation. Un complément médicamenteux précoce est donc très souhaitable, dès la fin du premier trimestre de la grossesse.

Métabolisme

→ Absorption

L'absorption du fer a essentiellement lieu au niveau du duodénum et de la partie proximale du jéjunum, mais se poursuit tout au long de l'intestin grêle. Elle est réalisée soit par transport actif, soit par diffusion passive.

L'élément principal intervenant sur le mécanisme d'absorption du fer est la forme chimique du fer ingéré. Le fer existe en effet sous différentes formes dans l'alimentation :

- le fer héminique, incorporé dans les molécules d'hème sous forme divalente Fe^{++}, dans les viandes rouges et les abats,
- le fer non héminique, lié à des molécules inorganiques sous forme trivalente Fe^{+++}, dans les végétaux et les viandes blanches,
- les sels ferreux.

Ces sels ferreux sont les plus facilement absorbés par l'intestin, mais ils sont rares dans l'alimentation. Le fer héminique est quant à lui assez bien résorbé (25%), mais ne représente que 13% de l'alimentation de type français. Les 87% restants sont la part du fer non héminique qui n'est résorbé qu'à un taux inférieur à 5%. On estime donc finalement le taux de résorption du fer alimentaire entre 10 et 15%.

L'absorption du fer s'effectue de façon optimale lorsque les conditions sécrétoires de l'estomac et du duodénum sont normales. Le fer doit en effet se trouver sous forme réduite Fe^{++} pour être absorbé. D'une part, l'acidité gastrique favorise la solubilisation et la réduction du fer grâce à la présence de groupements thiols cystéiniques. D'autre part, la pepsine catalyse la dégradation des protéines liées au fer, permettant ainsi de former des complexes acide aminé-fer connus pour favoriser son absorption. Le fer arrive ainsi dans le duodénum sous forme de chélates instables acide aminé-fer ou sous forme d'hémine si son origine est héminique. La majeure partie du fer est alors absorbée au niveau du jéjunum proximal par un processus actif.

Enfin, il est important de souligner le rôle d'activateurs et d'inhibiteurs de l'absorption du fer exercé par d'autres molécules présentes dans l'alimentation :

- activateurs qui augmentent l'assimilation du fer : la vitamine C des fruits et des légumes verts, les vitamines B_9 et B_{12}, l'acide citrique, les protéines de viandes ou de poissons (grâce aux groupements thiols des cystéines), le fructose, le calcium à haute dose (en limitant les effets néfastes des phosphates)…
- inhibiteurs qui diminuent l'assimilation du fer : les phytates et les fibres des pains et des céréales complètes, les tanins du thé, l'acide oxalique contenu dans l'oseille, la rhubarbe ou le thé, le jaune d'œuf, le calcium et les phosphates…

La gastroferrine du suc gastrique diminue également l'absorption du fer [10] [15] [20] [43].

→ Transport

Dans l'entérocyte, le fer est soit lié à la ferritine, protéine lui permettant de traverser le cytoplasme vers le pôle basal de la cellule, soit transféré rapidement au plasma de façon active sous contrôle d'un système enzymatique. Il est alors pris en charge par une autre molécule, la transferrine.

La transferrine est l'unique transporteur plasmatique et lymphatique du fer. Elle peut fixer, par des liaisons fortes non réversibles par des chélateurs, deux atomes de fer par molécule, au maximum, sous forme Fe^{+++}. La vitesse de transfert du fer des entérocytes vers le milieu plasmatique dépend de la saturation en fer de la transferrine. La saturation de la transferrine dans les conditions normales est d'environ 30%. La synthèse de la transferrine a lieu au niveau des hépatocytes, où elle est stimulée par la carence en fer et par les œstrogènes.

La transferrine est chargée :

- de transporter le fer vers la moelle érythropoïétique pour la synthèse de l'hème. A ce niveau, la captation du fer par les érythroblastes est régulée par un récepteur et se fait selon un processus très rapide,
- de fixer le fer issu de l'hémolyse dans le système réticulo-endothélial. Ce système permet de recycler 80 à 90% du fer issu de la dégradation de l'hème des globules rouges,
- de régulariser l'absorption intestinale. En cas de saturation basse de la transferrine, l'absorption du fer est accélérée.

La transferrine du plasma parvient facilement aux cellules de la moelle osseuse, du foie et de la rate, mais plus difficilement aux muscles à partir desquels elle rejoint ensuite la circulation sanguine par l'intermédiaire du réseau lymphatique [10] [20] [43].

→ Répartition dans l'organisme

Le fer est l'oligo-élément principal de l'organisme qui en renferme 3 à 5 g. Il est réparti dans différents compartiments ou organes du corps humain, lié à des protéines ou servant à la constitution de diverses molécules :

- environ 65% dans les compartiments sanguin ou lymphatique, soit entrant dans la composition de l'hémoglobine (65%), soit lié à la transferrine (0,1%),
- environ 30% servant de réserves labiles (75% des réserves), si le fer est lié à la ferritine, ou peu mobilisables (25% des réserves), si le fer est lié à l'hémosidérine, dans le système réticulo-endothélial des cellules du foie, de la rate, des muscles et de la moelle osseuse,
- environ 5% stockés dans les cellules musculaires sous forme de myoglobine ou dans d'autres cellules au niveau des enzymes et des cytochromes (0,3%).

Il existe donc deux protéines utilisées pour la mise en réserve du fer, à savoir la ferritine et l'hémosidérine.

L'hémosidérine fixe de nombreux atomes de fer sous forme oxydée Fe^{+++}, notamment sous forme d'oxydes de fer dans le foie et la moelle osseuse. Mais cette protéine est peu soluble et le fer trivalent peu mobilisable pour les échanges entre les différents compartiments métaboliques.

A l'inverse, dans la ferritine, le fer est très labile et facilement soluble. La ferritine est un polypeptide constitué d'une coque protéique, appelée apoferritine, qui délimite une cavité au sein de laquelle le fer se trouve sous sa forme trivalente Fe^{+++} associée aux ions phosphates. Cette constitution permet au fer de conserver une grande solubilité. Cependant, la captation du fer apporté par la transferrine sous forme Fe^{+++} nécessite sa réduction préalable en Fe^{++}, afin de pénétrer dans la cavité de la ferritine, où il sera ensuite oxydé en Fe^{+++} pour s'associer aux phosphates. De même, la mobilisation du fer ferrique de la cavité de la ferritine implique sa réduction en fer ferreux lors de son passage à travers la coque, avant d'être oxydé pour son transport par la transferrine.

Chaque molécule de ferritine peut contenir jusqu'à 4500 atomes de fer, ce qui constitue une importante réserve, en outre facilement mobilisable.

La ferritine est présente dans les entérocytes et les hépatocytes. En cas de lyse cellulaire, elle peut alors se retrouver en quantité importante dans la circulation sanguine.

Il existe enfin une dernière protéine, la lactoferrine, dont la structure est très proche de celle de la transferrine, pouvant elle aussi fixer deux atomes de fer. La lactoferrine est produite par les monocytes et les macrophages des glandes muqueuses et se trouve donc dans les sécrétions nasales, bronchiques intestinales et lacrymales, dans les polynucléaires neutrophiles. Elle a une action antibactériostatique en favorisant la formation de radicaux libres OH°, ainsi qu'une action de rétrocontrôle négatif sur la synthèse de monocytes et de macrophages qui la produisent. A signaler que l'affinité du fer pour la lactoferrine est supérieure à celle pour la transferrine, ce qui explique la séquestration du fer par la lactoferrine observée en cas d'anémie inflammatoire [10] [20] [43].

→ **Régulation**

L'organisme est très économe en fer dont le pool est en renouvellement permanent. Le fer de l'hémoglobine est récupéré et réutilisé. L'élimination et les besoins quotidiens en fer sont donc faibles et équilibrés.

Une des particularités de ce métabolisme est qu'il n'existe pas de voie régulatrice d'excrétion : toute quantité absorbée en excès reste dans l'organisme pour constituer les réserves.

La régulation du métabolisme a donc essentiellement lieu au niveau de l'absorption. Tout d'abord, l'absorption varie selon la forme chimique du fer ingéré ; les sels ferreux sont mieux résorbés que le fer héminique, lui-même mieux résorbé que le fer non héminique. Ensuite, La dose de fer administrée augmente le taux d'absorption. Mais le mécanisme prépondérant est le niveau des besoins en fer : l'absorption croît nettement en cas de carence en fer.

En outre, de récentes études ont permis de mettre en évidence une hormone peptidique synthétisée par le foie, l'hepcidine, inhibitrice de l'absorption du fer par le duodénum ainsi que de son relargage par les macrophages en cas d'inflammation. La production de cette hormone est augmentée en réponse à l'inflammation, favorisant ainsi l'apparition d'une anémie inflammatoire. A l'opposé, l'absence de production appropriée d'hepcidine est le mécanisme majeur responsable de la surcharge en fer dans la plupart des hémochromatoses [15] [34] [43].

→ **Elimination**

Comme indiqué précédemment, l'organisme recycle le fer en permanence, ce qui explique que les pertes quotidiennes sont faibles, de l'ordre de 1 mg/j.

Les pertes martiales sont significatives dans :

- les selles : 0,2 à 0,6 mg/j,
- la sueur : 0,1 à 0,25 mg/j (en l'absence de sudation abondante),
- l'urine : 0,05 à 0,15 mg/j.

La seule voie efficace de sortie du fer est la perte de sang : 1 ml de sang contient environ 0,5 mg de fer. Les menstruations chez la femme sont donc responsable d'une perte mensuelle supplémentaire de l'ordre de 30 à 60 mg, soit le double des pertes mensuelles extra génitales normales.

A noter que l'hémolyse physiologique libère chaque jour 15 à 25 mg de fer qui sont majoritairement recyclés pour participer à l'hématopoïèse, le reste étant éliminé dans les selles et les urines (10 à 20%) [20].

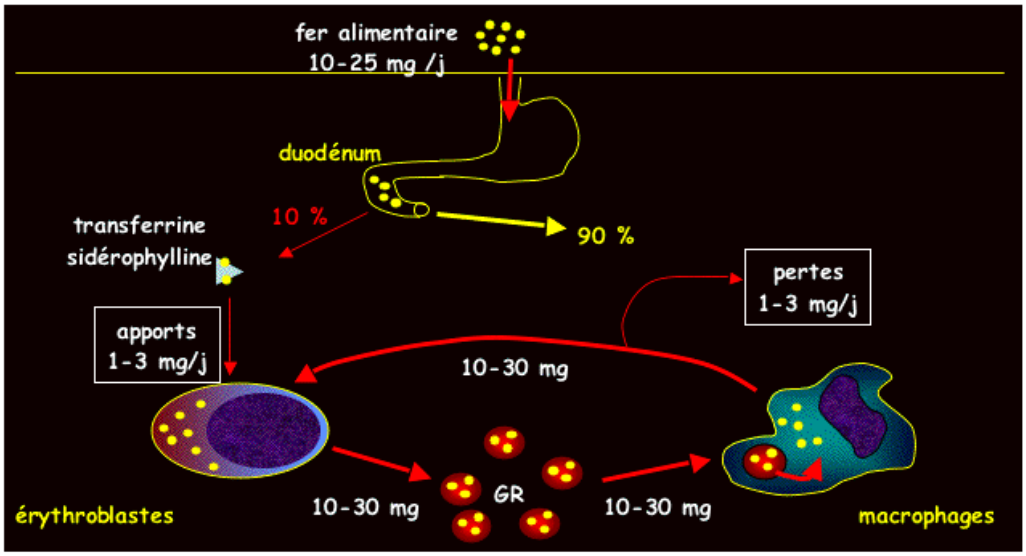


Figure 5 : Métabolisme du fer [39]

Valeurs usuelles et méthode de dosage

Différents paramètres peuvent être utilisés suivant le compartiment à étudier :

- le compartiment plasmatique :
  - le fer sérique : ∗ 0,6 à 1,7 mg/L ou 11 à 30 µmol/L chez l'homme adulte,
    ∗ 0,5 à 1,6 mg/L ou 9 à 28 µmol/L chez la femme adulte,
    ∗ 1,1 à 1,9 mg/L ou 20 à 34 µmol/L chez le nouveau-né,
    ∗ 0,3 à 0,9 mg/L ou 5 à 15 µmol/L à 1 an,

    avec des variations importantes et un maximum le matin ; ce dosage, effectué par déprotéinisation et colorimétrie, n'a aucun intérêt pour un diagnostic précoce de carence martiale,
  - la transferrine : ∗ dosage direct par méthode immunochimique :
    2 à 4 g/L,
    ∗ dosage indirect en calculant la capacité totale de fixation de la transferrine (= Traf en g/L x 25) :
    45 à 72 µmol/L,

* coefficient de saturation de la transferrine, correspondant au rapport fer sérique / capacité totale de fixation du fer, et présentant une grande sensibilité pour le diagnostic précoce de l'hémochromatose (surcharge en fer) :
    - 0,2 à 0,4 chez l'homme,
    - 0,15 à 0,25 chez la femme,

- le compartiment de réserve : c'est à ce niveau qu'apparaissent les premiers signes biologiques de carence en fer :
    - la ferritine : dosage immunométrique "sandwich" :
        * 20 à 250 µg/L chez l'homme adulte,
        * 15 à 150 µg/L chez la femme adulte,
        * 50 à 400 µg/L à la naissance,
        * 150 à 400 µg/L à 1 mois,
        * 15 à 80 µg/L de 6 mois à 15 ans,
    - l'hémosidérine des macrophages : évaluée semi-quantitativement par coloration de Perls,

- le compartiment érythrocytaire :
    - concentration moyenne en hémoglobine :
        * 13 à 18 g/100 mL de sang chez l'homme adulte,
        * 12 à 16 g/100 mL de sang chez la femme adulte,
        * 11 à 14,5 g/100 mL de sang chez l'enfant,
        * 16,5 à 21,5 g/100 mL de sang chez le nouveau-né,
    - volume globulaire moyen (VGM) : 80 à 95 μ^3
    - concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) : > 32%.

Dans les carences martiales, les concentrations en ferritine érythrocytaire sont normales tant que l'apport de fer par la transferrine est suffisant pour la synthèse de l'hémoglobine. Ce n'est donc pas un dosage qui s'effectue en première intention [7] [21] [43].

Rôles biochimiques et physiologiques

Bien que présent en très faibles quantités dans l'organisme (il représente seulement 0,005% du poids corporel), le fer joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions biologiques.

Le fer héminique entre dans la constitution des molécules d'hémoglobine et de myoglobine, ainsi que dans celle des enzymes hémoprotéiques et des cytochromes. Le fer non héminique, quant à lui, compose d'autres enzymes et correspond aux formes de transport et de réserve du fer.

→ Rôle dans le transport d'oxygène

Le fer participe à la structure de l'hème, pigment des molécules d'hémoglobine d'une part, et de myoglobine d'autre part.

Environ 65% du pool de fer se situe dans l'hémoglobine, principale protéine intracellulaire des érythrocytes. Cette protéine a pour fonction de transporter l'oxygène capté par les poumons vers les tissus qui en ont besoin.

La synthèse de l'hémoglobine à lieu dans les érythroblastes. Cette protéine se compose d'une partie protéique appelée globine, constituée de quatre chaînes, identiques deux à deux (deux chaînes α et deux chaînes β) et chacune associée à une molécule d'hème localisée dans une poche hydrophobe. C'est à l'intérieur de cette molécule d'hème que se situe l'atome de fer [figure 5]. Il faut donc un apport suffisant en fer pour que l'hème et donc l'hémoglobine soient synthétisés.

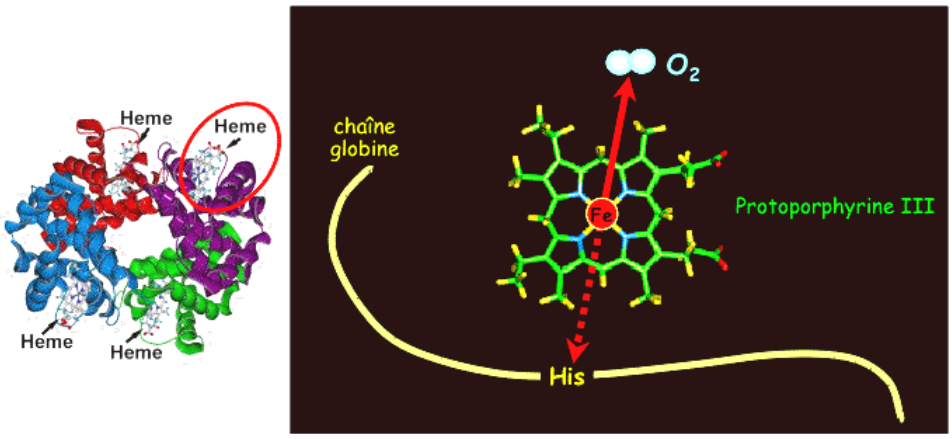


Figure 6 : Molécule d'hémoglobine [39]

L'hémoglobine subit des changements de conformation en fonction des ligands avec lesquels elle interagit : oxygène, hydrogène, dioxyde de carbone ou 2,3-diphosphoglycérate. Dans la forme désoxygénée (la désoxyhémoglobine), les ions hydrogènes établissent des ponts salins entre les chaînes de globine, tandis que le dioxyde de carbone et le 2,3-diphosphoglycérate lient les chaînes β pour maintenir l'hémoglobine sous une forme ayant une faible affinité pour l'oxygène. Lorsque la pression en oxygène augmente, l'hémoglobine change de conformation avec une rupture des ponts salins et une expulsion des molécules de dioxyde de carbone et de 2,3-diphosphoglycérate, provoquant ainsi l'ouverture des quatre structures d'hème pour recevoir quatre molécules d'oxygène (oxyhémoglobine). A l'inverse, quand au niveau des tissus la pression en oxygène diminue, cela entraîne une libération des molécules d'oxygène, puis une ouverture de la cavité centrale pour la fixation du dioxyde de carbone et du 2,3-diphosphoglycérate, et la formation des ponts salins.

Après une durée de vie de l'ordre de 120 jours, les érythrocytes sont détruits dans les cellules réticulo-endothéliales (90%) après phagocytose ou directement dans le milieu intra-vasculaire (10%), par des enzymes lysosomales. L'hémoglobine est détruite par l'hème-oxygénase et le fer libéré en majeure partie recyclé.

Le fer de la myoglobine représente pour sa part environ 5% du pool total de fer. La myoglobine constitue le pigment respiratoire des cellules musculaires squelettiques. Elle est formée d'une seule chaîne peptidique associée à une molécule d'hème identique à celle de l'hémoglobine. Elle peut donc, comme l'hémoglobine subir réversiblement une oxygénation et

une désoxygénation. La myoglobine sert à la fois au stockage et à la diffusion de l'oxygène dans les cellules musculaires.

Ce rôle essentiel du fer dans la constitution des molécules responsables du transport de l'oxygène explique certains retentissements en cas d'anémie ferriprive. La capacité physique à l'effort est nettement diminuée en cas de carence en fer, du fait d'une oxygénation trop faible des muscles, du cœur et du cerveau, ainsi que les performances intellectuelles [10] [20].

→ Rôle dans la constitution des enzymes et cytochromes

Les cytochromes sont des protéines essentielles des cellules aérobies puisqu'ils assurent le transport des électrons au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale ou des microsomes cellulaires. Tous les cytochromes comportent du fer héminique qui subit un changement réversible de valence (fer divalent-fer trivalent) au cours du cycle catalytique. Les cytochromes a-a_3,b, c et c_1 interviennent dans le transport des électrons issus des divers systèmes déshydrogénasiques vers l'oxygène moléculaire au niveau de la membrane interne des mitochondries. A noter que seuls les cytochromes a-a_3, aussi appelés cytochrome oxydase, réagissent avec l'oxygène. Le cytochrome P450 et le cytochrome b_5 des microsomes servent également de transporteurs d'électrons mais dans des réactions d'hydroxylation de nombreux substrats ou médicaments.

Le fer héminique participe en outre à la structure des catalases et peroxydases, enzymes des peroxysomes assurant la prise en charge des divers radicaux libres toxiques produits au cours du transport des électrons le long de la chaîne respiratoire.

Le fer non héminique entre quant à lui dans la constitution de nombreuses autres enzymes, notamment des flavoprotéines telles que la xanthine-oxydase, l'aldéhyde-oxydase, la succinate-déshydrogénase, la NADH-cytochrome c-réductase… Ces enzymes contiennent en général quatre atomes de fer par molécule. Elles sont présentes dans certains tissus et participent à la respiration cellulaire. Enfin, le métabolisme de divers acides aminés, hormones et médiateurs chimiques nécessite l'intervention d'enzymes utilisant du fer non héminique

comme la monoamine-oxydase ou la ribonucléotide-réductase.

En cas de carence en fer, l'activité de ces nombreuses enzymes ainsi que celle des divers cytochromes peut être nettement perturbée et engendrer différents troubles métaboliques et fonctionnels.

Comme cité précédemment, l'anémie ferriprive retentit sur les capacités physiques à l'effort, sur les capacités intellectuelles et le comportement, du fait d'une oxygénation insuffisante des muscles, du cœur et du cerveau. Il semble néanmoins que la diminution de la diffusion de l'oxygène dans les tissus ne soit pas la seule cause responsable de ces déficiences physiques et intellectuelles. Les désordres musculaires seraient dus à la baisse d'activité de l'α-glycérophosphate oxydase, altérant ainsi la glycolyse et augmentant la production de lactate responsable des crampes musculaires. La respiration mitochondriale est également perturbée lors des carences en fer par la réduction d'activité de plusieurs cytochromes. Par ailleurs, la baisse des performances mentales, de l'attention et l'état de somnolence observés lors de la carence en fer s'expliquent par la diminution d'activité de l'aldéhyde oxydase qui oxyde le 5-hydroxy-indolacétaldéhyde en acide 5-hydroxy-indolacétique. Cette diminution de l'enzyme s'accompagne d'une augmentation des concentrations de sérotonine et de composés 5-hydroxy-indoles dans les tissus cérébraux. Enfin, certains troubles intellectuels et comportementaux (irritabilité, manque d'attention, baisse des performances) sont attribués à l'altération de la fonction de la monoamine oxydase, essentielle dans le catabolisme des catécholamines. Ces dernières sont donc en excès dans le cerveau lors d'une carence en fer.

Un retentissement sur le métabolisme lipidique est également mis en évidence lors de carences en fer. On observe une élévation des concentrations des triglycérides et du cholestérol sanguins, due à une diminution d'activité de la lipoprotéine lipase tissulaire.

Deux enzymes dépendantes du fer, la proline et la lysine hydroxylases, voient leur action affaiblie en cas de déficit en fer. C'est ce qui explique la perturbation de la synthèse du collagène.

La carence en fer induit de plus une hypothermie, due à la perturbation de la conversion de la thyroxine T_4 (hormone thyroïdienne inactive) en triiodothyronine T_3 (hormone thyroïdienne active). Cette dernière hormone agit au niveau de la régulation de la température

corporelle. L'élévation du taux de catécholamines dans le sang pourrait aussi participer au mécanisme de cette hypothermie.

Enfin la carence en fer aurait un effet inhibiteur sur la synthèse de l'ADN. Le fer intervient en effet dans la structure de la ribonucléotide réductase, enzyme participant à la synthèse de l'ADN [10] [20].

Le zinc (Zn)

Le zinc est un oligo-élément indispensable aux organes vitaux de l'homme et de l'animal. En effet, il est au centre de divers métabolismes en intervenant dans le fonctionnement ou la structure de nombreux systèmes enzymatiques, protéines ou vitamines.

Besoins journaliers

Les besoins en zinc alimentaire sont déterminés en partie par les mécanismes physiologiques qui régissent les demandes des tissus et son taux d'élimination par l'organisme, et en partie par les caractéristiques du régime alimentaire, qui agissent sur la libération des formes potentiellement absorbables de cet élément durant la digestion.

Le zinc est omniprésent dans l'alimentation, où on le trouve en majeure partie lié aux protéines, de sorte que les déficits sont peu fréquents et supposent l'existence de facteurs prédisposants.

Le risque de carence due à un apport en zinc insuffisant apparaît notable chez les nouveau-nés et chez le sujet âgé (principalement la femme), chez qui la capacité d'absorption du zinc est diminuée. Les besoins sont également accrus pendant la grossesse et l'allaitement, mais cet accroissement des besoins est en partie compensée par une capacité d'absorption augmentée lors de ces états physiologiques. Enfin, la consommation importante de phytates (présents dans le pain complet, les céréales, le cacao, les noix…) peut aussi être à l'origine d'un déficit en zinc.

Des mécanismes d'adaptation expliquent la rareté des carences ; cependant, si l'apport est insuffisant, les fonctions biologiques risquent d'être moins efficaces et un déséquilibre apparaîtra en cas de maladies qui entraînent un déficit d'absorption intestinale (malabsorption, diarrhées prolongées...) ou une fuite urinaire de zinc (diabète, néphropathies, brûlures...) ou par

certains médicaments qui agissent sur le métabolisme du zinc entraînant une fuite urinaire de zinc (antibiotiques, anti-inflammatoires, anti-épileptiques) [18] [31].

Tableau 4 : Apports nutritionnels conseillés en zinc (en mg/j) [31]

Enfants de 1 à 3 ans	6
Enfants de 4 à 6 ans	7
Enfants de 7 à 9 ans	8
Enfants de 10 à 12 ans	12
Adolescentes de 13 à 19 ans	10
Adolescents de 13 à 19 ans	13
Femmes adultes	10
Hommes adultes	12
Femmes enceintes	14
Femmes allaitant	19
Personnes âgées >75 ans	12

a) Métabolisme

→ Absorption

La plus grande partie du zinc ingéré est absorbée au niveau du duodénum et de la partie proximale du jéjunum. Le mécanisme exact est imparfaitement connu. Il semble cependant que le zinc soit capté par la bordure en brosse des cellules intestinales sous forme d'un complexe réalisé grâce à un ligand appelé métallothionéine, selon un mécanisme de transport actif. Cette métallothionéine n'est pas spécifique du zinc puisqu'elle assure par ailleurs l'absorption du

cuivre. Ceci explique la compétition Cu/Zn classiquement observée lors de l'absorption. A concentrations égales de cuivre et de zinc dans la lumière intestinale, le cuivre inhibe l'absorption du zinc car il a une meilleure affinité pour la métallothionéine que le zinc. Par contre, si le zinc se trouve en quantité très supérieure à celle du cuivre, il sature le ligand et inhibe ainsi l'absorption du cuivre. Les prostaglandines joueraient également un rôle dans cette absorption.

Le zinc se répartit ensuite dans la cellule intestinale où :

- une partie est utilisée et se fixe sur les métallo-enzymes ou sur des protéines membranaires,
- une partie est stockée sous forme de métallothionéines, protéines de faible poids moléculaire qui auraient un rôle dans l'homéostasie du zinc et du cuivre (antagonisme zinc-cuivre),
- une dernière partie est excrétée au niveau de la membrane basolatérale où le zinc se fixe à une protéine plasmatique pour être véhiculé vers le foie.

Seulement 20 à 30% du zinc ingéré lors d'un repas semble susceptible d'être absorbé. La présence de phytates, de fibres, et notamment d'hémicellulose, ou de phosphates freine l'absorption du zinc. Pour cette raison, le zinc d'origine animale est plus facilement et plus complètement absorbé que le zinc d'origine végétale. De même, de nombreux autres oligo-éléments entrent en compétition avec le zinc au niveau de sa fixation et de son transport intestinal, diminuant par suite son absorption. C'est le cas par exemple du cuivre, du fer, du cadmium (Cd), de l'étain (Sn), du calcium et du sélénium. La vitamine B_9 diminue l'absorption du zinc par formation d'un chélate. Les protéines animales ou végétales favorisent quant à elles l'absorption du zinc, de même que le glucose et le lactose. Enfin, le vin consommé en quantité raisonnable améliore la pénétration du zinc, mais l'alcool, en intoxication chronique, la réduit.

En outre, l'absorption de zinc en solution aqueuse par des sujets à jeun est nettement plus efficace que celle observée au cours des repas ; elle est alors estimée à 60%.

Les nourrissons absorbent probablement jusqu'à 80% du zinc contenu dans le lait maternel. Les adultes ne sont capables d'en absorber que 40% environ, 30% d'une alimentation à base de lait de vache et 15% d'une alimentation à base de soja. On ne sait pas avec certitude si l'absorption à partir des laits artificiels est réduite chez les nouveau-nés autant que chez les adultes, mais cela semble probable.

Il existe une relation inverse entre la quantité de zinc ingérée et la quantité de zinc absorbée, qui résulte d'une autorégulation n'intervenant que dans les quatre jours suivant l'augmentation d'apport en zinc [9] [15] [18] [20] [43].

→ Transport

Le transport du zinc ne semble pas faire appel à une protéine spécifique.

Le zinc est véhiculé dans le plasma sous différentes formes :

- lié à l'albumine (60%),
- lié de façon plus stable à l'alpha-2-macroglobuline (30 à 40%),
- lié aux acides aminés libres (moins de 1%),
- sous forme libre (2 à 3%).

Seul le zinc lié à l'alpha-2-macroglobuline n'est pas échangeable [43].

→ Répartition dans l'organisme

Le corps humain à l'âge adulte contient au total 2 à 3 g de zinc.

Il est réparti essentiellement au niveau tissulaire dans les muscles (60%), les os (30%), la prostate, le foie (où il est stocké grâce à la métallothionéine), la peau et les phanères, les reins et la rétine.

Le zinc plasmatique représente à peine 1% du zinc total. Au niveau sanguin, on retrouve le zinc dans les hématies (80%), les leucocytes et les plaquettes (10%) et dans le sérum (10%). C'est pourquoi le dosage sur sang total est souvent plus informatif sur le stock de zinc que le

dosage plasmatique.

Des redistributions relativement minimes de zinc permettent d'induire d'importantes variations du zinc plasmatique. Un taux plasmatique de zinc abaissé ne peut donc permettre à lui seul d'affirmer une carence en zinc [31] [43].

→ Régulation

Il existe un mécanisme régulateur important des concentrations tissulaire et plasmatique du zinc : l'équilibre est maintenu grâce à la modulation de l'absorption et de l'excrétion gastro-intestinale. Le rein n'a quant à lui qu'un rôle réduit dans la régulation du métabolisme du zinc.

La régulation hormonale du zinc est assurée par les glucocorticoïdes et le glucagon, qui tendent à diminuer la quantité de zinc contenue dans le foie. Les catécholamines présenteraient un effet inverse. D'autre part, les activités liées au zinc sont sensibles aux hormones sexuelles (prolactine, oestradiol, hormone lutéinisante). L'oestradiol est responsable d'une entrée de zinc dans les cellules hépatiques [20] [31].

→ Elimination

La majeure partie du zinc est excrétée dans les selles (10 mg/j). Cette valeur correspond au zinc alimentaire non absorbé, à la desquamation intestinale et au zinc contenu dans les sécrétions digestives.

Le zinc est également éliminé par la sueur (0,25 à 2 mg/j). Cette voie peut entraîner des pertes allant jusqu'à 5 mg/j, lors de sudations abondantes.

Les pertes par voie urinaire sont très faibles (300 à 600 µg/j) et sont indépendantes du volume des urines. Les protéinuries entraînent une excrétion plus importante de zinc par les

urines, allant jusqu'à 2 mg/j, du fait du fort taux de liaison du zinc à l'albumine [20].

Valeurs usuelles et méthode de dosage

La méthode de dosage de référence est la spectrophotomètrie d'absorption atomique (SAA) utilisant une flamme à 213 nm de longueur d'onde. Le zinc peut être dosé dans le sérum, le plasma, le sang total, les urines, le sperme et les phanères.

La qualité du prélèvement est capitale pour une bonne interprétation du dosage. Il est nécessaire en effet d'éviter toute contamination exogène. Le recueil s'effectue donc sur tube plastique (les tubes en verre pouvant relarguer du zinc). Il faut également éviter toute hémolyse lors d'un dosage plasmatique, la concentration en zinc globulaire étant environ 10 fois supérieure à celle du plasma.

Les valeurs usuelles du zinc sont les suivantes :

- zinc sérique : 0,6 à 1,3 mg/L ou 9 à 20 µmol/L
- zinc sanguin total : 5 à 8,5 mg/L ou 75 à 130 µmol/L
- zinc globulaire : 10 à 15 mg/L ou 150 à 230 µmol/L
- zinc séminal : 80 à 200 mg/L ou 1230 à 3080 µmol/L
- zinc urinaire : 0,40 à 0,80 mg/24h ou 6 à 12 µmol/24h
- zinc dans les cheveux : 150 à 250 µg/g ou 2,30 à 3,85 µmol/g [7] [20] [43].

Rôles biochimiques et physiologiques

Le zinc intervient dans l'activité de près de 200 enzymes, soit comme coenzyme, soit comme constituant propre de l'enzyme qui est alors appelée métalloenzyme. Les principales enzymes concemées sont :

- des oxydo-réductases : la superoxyde dismutase, l'alcool déshydrogénase, la lactate

déshydrogénase, la 5α-réductase (du métabolisme de la testostérone),

- des transférases : l'aspartate transcarbamylase (intervenant dans la synthèse des pyrimidines), l'ADN- et l'ARN-polymérases, la transcriptase inverse,
- des hydrolases : les phosphatases alcalines, la leucine aminopeptidase, les carboxypeptidases A et B, l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'élastase, la collagènase, l'amylase,
- des lyases : l'anhydrase carbonique, l'aldolase,
- des ligases : l'ARN-synthétase.

Le zinc exerce donc une action dans la plupart des métabolismes (acides nucléiques, protéines, glucides, lipides, vitamines). Il joue également un rôle sur les hormones et dans l'expression des gènes. Tout ceci permet au zinc d'agir et de réguler de très nombreuses fonctions physiologiques.

Une diminution de la teneur des cellules en zinc se traduira par une baisse d'activité des enzymes où le zinc est cofacteur, mais un excès de zinc peut aussi diminuer l'activité de ces mêmes enzymes [15] [20] [30] [31] [43].

→ <u>Rôle dans le métabolisme des acides nucléiques et des protéines</u>

Le zinc interfère de façon importante avec le métabolisme protéique. Il active l'ADN-polymérase et l'ARN-polymérase intervenant lors de la synthèse protéique. Une carence en zinc est en outre responsable d'une oxydation accrue des acides aminés et des protéines, d'une réduction de l'incorporation de la méthionine et de la cystéine aux tissus, d'une diminution de l'incorporation de la proline et de la glycine au collagène et de troubles dans la synthèse de la kératine. Ces phénomènes s'accompagnent d'une augmentation de la synthèse de l'urée et d'une augmentation de la concentration plasmatique de certains acides aminés.

Le zinc intervient également dans la synthèse de l'hémoglobine en jouant le rôle de cofacteur de l'acide aminolévulinique déshydratase (ALA déshydratase). Cette enzyme permet

la condensation de deux molécules d'acide delta-aminolévulinique en porphyrobilinogène qui est un des précurseurs de l'hème.

Ceci montre donc le rôle majeur du zinc dans la croissance et la multiplication cellulaire, le fonctionnement de nombreuses cellules (neurones, cellules musculaires...), ainsi que dans le maintien de l'intégrité de la peau et des phanères et la cicatrisation des plaies [20] [30].

→ **Rôle dans le métabolisme glucidique**

Le zinc présenterait un effet stimulant sur la synthèse de l'insuline et un effet hyperglycémiant par stimulation des glandes surrénales, ainsi qu'un rôle direct sur les adipocytes en potentialisant les effets de l'insuline. Il augmente notamment la liaison de l'insuline et des androgènes avec leurs récepteurs. Le zinc joue ainsi un rôle dans le transport du glucose vers les cellules [20].

→ **Rôle dans le métabolisme lipidique**

Le zinc est considéré comme un stabilisateur des membranes cellulaires du fait de son action au niveau du métabolisme des acides gras essentiels. Il exerce une action anti-oxydante et protège ainsi les lipides de la peroxydation [20].

→ **Rôle dans le métabolisme hormonal**

Le zinc participe comme cofacteur de nombreuses enzymes intervenant dans la synthèse d'hormones. C'est le cas par exemple de la 5α-réductase du métabolisme de la testostérone, transformant celle-ci en dihydrotestostérone active, ou de la D9-désaturase du métabolisme des prostaglandines.

Le zinc agit par ailleurs sur ce métabolisme en pouvant se lier à différentes hormones peptidiques pour leur donner une forme active. Ceci concerne entre autres l'insuline (hormone hypoglycémiante), la thymuline (hormone intervenant dans la maturation des lymphocytes T) ou la somatomédine C (hormone activant le développement cellulaire des myoblastes).

Il participe aussi à la production de l'ACTH (hormone adrénocorticotrope) et de la GH (hormone de croissance), ainsi qu'à la régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes T_3 et T_4.

Le zinc facilite enfin la fixation d'hormones comme l'hormone chorionique gonadotrope (béta-HCG) et l'insuline sur leur récepteur hormonal.

Cet oligo-élément participe donc par cette voie à la fonction de reproduction, à la croissance et à la maturation des cellules [15] [31]…

→ **Rôle dans la fonction immunitaire**

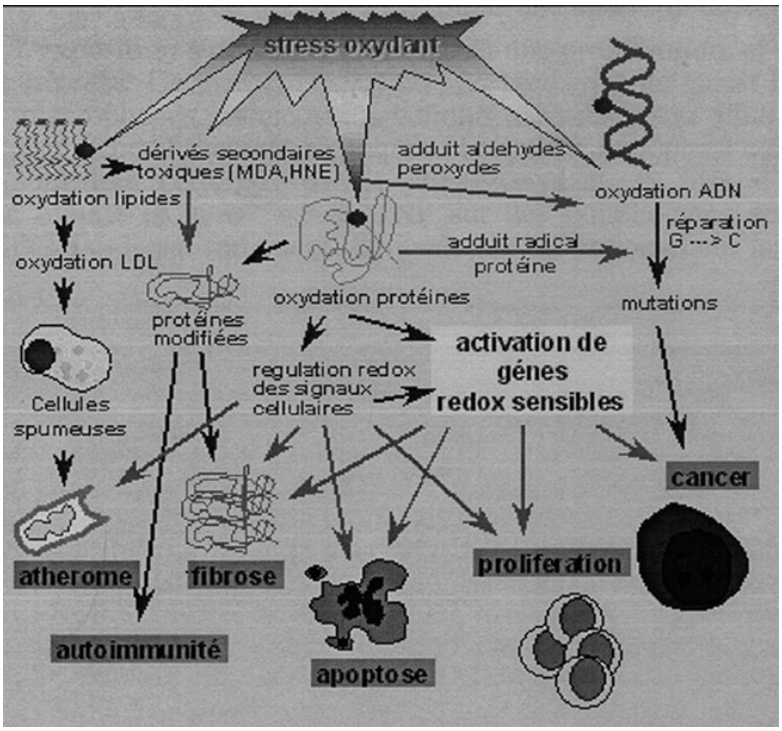
Le zinc participe activement à la défense immunitaire de l'organisme. D'une part, la thymuline est activée par sa complexation avec le zinc, ce qui induit un changement de sa conformation spatiale, permettant ainsi la maturation des lymphocytes T et l'augmentation de leur production. D'autre part, le zinc permet la sécrétion d'interleukine 2 (IL 2) et des ses récepteurs par des lymphocytes eux-mêmes stimulés par l'interleukine 1 (IL 1). Ce mécanisme s'accompagne d'une profonde diminution du zinc des os et du plasma alors que sa teneur augmente dans le foie et les cellules immuno-compétentes.

Enfin, le zinc, comme tous les anti-oxydants, renforce l'immunité cellulaire en diminuant la destruction des lymphocytes T par les radicaux libres produits lors du stress oxydant [15] [30] [31].

→ **Rôle anti-oxydant**

Le zinc participe à la lutte contre un excès de production de radicaux libres (atomes ou molécules chimiques possédant un électron célibataire et pouvant ainsi réagir avec différentes molécules, notamment lors de réactions en chaîne) par l'oxygène (O_2) et par l'azote (N_2), néfaste pour l'organisme. Cet excès provient d'un défaut de capacité anti-oxydante ou d'une production massive par un emballement des mécanismes physiologiques (inflammation) ou encore d'exposition à des sources exogènes liées à l'environnement (tabac, alcool, médicaments, rayons ultraviolets ou gamma, métaux toxiques, ozone...). Cependant, ces radicaux libres ne sont pas uniquement toxiques et sont aussi produits par divers mécanismes physiologiques afin de détruire des bactéries au sein des cellules phagocytaires (macrophages et polynucléaires) ou pour réguler des fonctions cellulaires (vasodilatation, prolifération, apoptose). Ce déséquilibre entre les systèmes de défense et la production de radicaux libres entraîne des lésions biochimiques et cellulaires appelées "stress oxydant".

Les radicaux libres en excès engendrent des dommages oxydatifs sur les lipides, appelés peroxydation lipidique, qui perturbent le fonctionnement des membranes, provoquent des dépôts de lipides oxydés dans les vaisseaux ou les tissus âgés et génèrent des dérivés carcinogènes. Les attaques radicalaires de l'ADN (acide désoxyribonucléique) sont source de coupure de cet ADN et de mort cellulaire, mais surtout de mutations carcinogènes. Au niveau des protéines, l'oxydation dérègle les signaux cellulaires de prolifération et de défense, inhibe des enzymes et génère des dépôts responsables d'amylose (dépôts de lipofuschine au niveau de l'œil ou de la peau par exemple) ou de fibrose. Les radicaux libres sont enfin impliqués dans l'augmentation de la résistance à l'insuline chez les patients diabétiques.



<u>Figure 7 :</u> Mécanismes des lésions biochimiques induites par le stress oxydant et conséquences cellulaires [27]

L'action du zinc dans la production de ces radicaux libres se situe au niveau de la superoxyde dismutase cuivre-zinc (Cu-ZnSOD). Cette enzyme cytoplasmique est en effet stabilisée par deux atomes de zinc et deux atomes de cuivre. La Cu-ZnSOD, comme toutes les autres dismutases, catalyse la réaction suivante [31] :

$$2\,O_2 + 2\,H^+ + 2\,e^- \xrightarrow{SOD} O_2 + H_2O_2$$

Le zinc agit aussi directement comme anti-oxydant sur des réactions non enzymatiques comme la réaction de Fenton catalysée par le fer libre [17]. Cette réaction est à l'origine de la

production du radical hydroxyle (HO°), très réactif, à partir du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2).

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{3+} + HO° + OH^-$$

Le zinc intervient comme antagoniste direct du fer dans cette réaction, protégeant ainsi surtout les protéines de l'oxydation et particulièrement leur groupe thiol, mais il exerce également son action antagoniste sur l'absorption du fer.

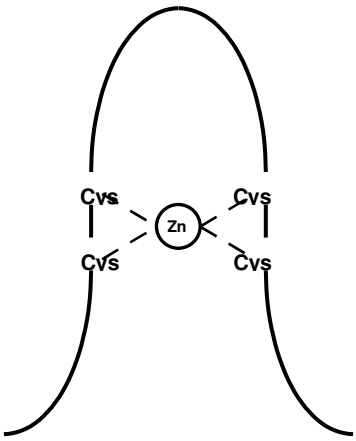
Le zinc diminue par ailleurs la production de radicaux oxygénés par les polynucléaires et les macrophages et induit la production intracellulaire de protéines anti-oxydantes (métallothionéines) [15] [31].

→ <u>Rôle dans la régulation de l'expression des gènes</u>

La découverte d'une structure originale impliquant le zinc, appelée "doigt de zinc", a permis de comprendre l'action du zinc dans la régulation de l'expression des gènes. Ces "doigt de zinc" sont formés d'une série répétée de domaines (de 2 à 9), chacun organisé autour d'un noyau fait d'une coordination tétraèdrique avec le zinc :

- deux séquences riches en résidus Cys-Lys-Arg (cystéine-lysine-arginine) pour le domaine de fixation à l'ADN du récepteur aux glucocorticoïdes,
- une paire de résidus Cys séparée par 12 ou 13 acides aminés d'une paire de résidus His (histidine) dans le cas du facteur de transcription IIIA (TF IIIA),
- deux paires de résidus Cys séparés par plusieurs acides aminés dans d'autres cas [figure 8].

Les " doigts" ainsi formés se fixent alors chacun à un tour d'hélice d'ADN. Ce motif en "doigt de zinc" constitue donc l'une des formes d'interaction protéine-ADN utilisées dans la régulation des gènes [16] [31].



<u>Figure 8 :</u> Motif en "doigt de zinc" Cys-Cys [16]

→ **<u>Rôle dans la vision et la gustation</u>**

Le zinc intervient sur la vision au niveau de la mobilisation hépatique de la vitamine A,

indispensable à la vision crépusculaire. Cette vitamine permet la régénération de la rhodopsine, pigment visuel décomposé par la lumière dans les bâtonnets de la rétine. Le zinc exerce aussi son action au niveau de la structure et du fonctionnement des ions et des bâtonnets oculaires. Il participe en outre à l'intégrité du nerf optique et joue un rôle dans la vision des couleurs.

La perception du goût et la consommation volontaire de nourriture sont soumises elles aussi à l'action du zinc. Il exerce en effet un rôle sur la sécrétion salivaire de la gustine [15] [20] [31].

5- L'iode (I)

L'iode est un des oligo-éléments indispensables à l'organisme de par son rôle fondamental dans le métabolisme thyroïdien. C'est pourquoi les états de carence ou de surdosage ont des répercussions importantes sur la croissance et le développement de l'homme.

Besoins journaliers

Les besoins en iode sont généralement couverts par l'alimentation, bien que les conditions géochimiques du sol influencent beaucoup la teneur en iode des cultures céréalières, des aliments d'origine animale et de l'eau de boisson. L'apport principal provient donc des aliments issus de la mer qui représentent une source stable d'iode : les poissons, les fruits de mer et le sel marin. Ce dernier est par ailleurs très souvent complémenté en iode pour assurer un apport suffisant dans les régions où le sol est particulièrement pauvre en iode. La France compte parmi les pays affectés par la carence iodée, notamment dans les régions montagneuses comme les Pyrénées, le Massif Central, l'Alsace ou la Franche-Comté.

L'apport nutritionnel recommandé, de l'ordre de 150 µg/j, suffit à maintenir une fonction thyroïdienne normale essentielle pour une croissance et un développement normaux. Néanmoins, cet apport doit être augmenté (jusqu'à 200 ou 300 µg/j) si des substances goitrogènes sont présentes dans les aliments. Ces goitrogènes sont des dérivés de glucosides cyanogènes, capables de libérer dans l'organisme de grandes quantités de cyanures par hydrolyse. Ces cyanures sont toxiques et par eux-mêmes et par les thiocyanates goitrogènes qu'ils engendrent. Les principaux aliments qui renferment ces substances goitrogènes sont le manioc, le millet, les pousses de bambou, le maïs et les patates douces.

Il faut de plus signaler que la cuisson des aliments détruit l'iode qu'ils contiennent. L'ébullition réduirait la teneur en iode de plus de 50%, la grillade et la friture d'environ 20%.

Enfin, les apports nutritionnels de la femme enceinte et de la femme qui allaite sont augmentés afin de compenser des pertes plus importantes lors de ces deux états physiologiques. La clairance rénale de l'iode augmente en effet pendant la grossesse, et 30 à 50 µg d'iode sont retrouvés chaque jour dans le lait maternel chez la femme qui allaite [18] [31].

Tableau 5 : Apports nutritionnels conseillés en iode (en µg/j) [31]

Enfants de 1 à 3 ans	80
Enfants de 4 à 6 ans	90
Enfants de 7 à 9 ans	120
Enfants de 10 à 12 ans	150
Adolescentes de 13 à 19 ans	150
Adolescents de 13 à 19 ans	150
Femmes adultes	150
Hommes adultes	150
Femmes enceintes	200
Femmes allaitant	200
Personnes âgées >75 ans	150

Métabolisme

→ Absorption

L'iode ingéré est rapidement et totalement absorbé au niveau de l'intestin grêle sous forme d'iode inorganique (iodure I^-). Cependant, cette absorption peut être retardée en cas de malnutrition par un manque protéino-énergétique. De plus, les hormones thyroïdiennes dans les aliments d'origine animale et d'autres composés iodés organiques ne sont pas complètement absorbés : la perte peut atteindre 50% de la teneur initiale [18] [20] [30].

→ Transport

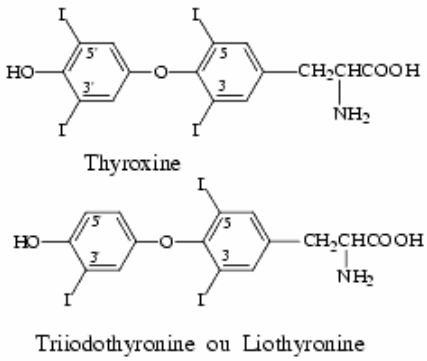
La plus grande partie de l'iode absorbé sous forme d'iodures est captée par la glande thyroïde pour la synthèse des hormones thyroïdiennes. Celle-ci concentre les iodures au niveau des thyréocytes des follicules thyroïdiens selon un mécanisme de transport actif, grâce à une pompe à iode. Ce phénomène nécessite de l'énergie fournie par la pompe Na/K (Sodium/Potassium) ATPase-dépendante. Ce transport des iodures vers les cellules thyroïdiennes est saturable, ce qui permet une entrée d'iode dans la thyroïde relativement constante. Le rapport entre l'iode plasmatique et l'iode thyroïdien est d'environ 1/25.

Le tissu thyroïdien est le seul capable d'oxyder les iodures en iode minéral I_2, grâce à l'action d'une enzyme, la thyroperoxydase. Cette enzyme sert ensuite aux autres étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes T_3 (triiodothyronine) et T_4 (tétraiodothyronine ou thyroxine), à partir d'une protéine volumineuse synthétisée, par les thyréocytes, appelée thyroglobuline. Cette protéine est très riche en résidus tyrosyls (140 résidus par molécule) sur lesquels vont venir se fixer les molécules d'iode, sous l'action de la thyroperoxydase. Cette iodation permet d'obtenir de nouveaux résidus monoiodothyrosyls (MIT) et diiodothyrosyls (DIT) qui restent fixés à la thyroglobuline. Une ultime opération de couplage entre résidus MIT et DIT, toujours grâce à la thyroperoxydase, permet d'obtenir les hormones thyroïdiennes T_3 et

T_4 greffées à la thyroglobuline [figure 9].

MIT + DIT = T_3

DIT + DIT = T_4



<u>Figure 9 :</u> Etape de couplage dans la formation des hormones thyroïdiennes T_3 et T_4 [20] [41]

Le rapport T_4/T_3 au sein de la thyroglobuline est physiologiquement de l'ordre de 7. Il varie cependant proportionnellement à l'apport en iode.

La thyroglobuline peut alors être stockée dans le colloïde, substance extracellulaire présente entre les microvillosités de la membrane apicale des thyréocytes. Lors de la stimulation de la thyroïde par la Thyroid Stimulating Hormon (TSH ou hormone thyréotrope) hypophysaire, la thyroglobuline passe dans les lysosomes des thyréocytes où elle subit une hydrolyse par des peptidases qui libère les hormones T_3 et T_4 d'une part, des radicaux iodotyrosyls d'autre part. Ces radicaux sont ensuite désiodés dans les cellules thyroïdiennes par la iodotyrosine désiodase afin de libérer les iodures. L'organisme recycle ces derniers qui sont réintroduits dans le cycle de l'hormonogenèse. L'excrétion des hormones thyroïdiennes, en majorité des hormones T_4 a lieu au niveau de la membrane basale des thyréocytes.

Cependant, l'hormone T_4 étant peu active sur les tissus cibles, elle subit au niveau plasmatique une désiodation par des enzymes nommées désiodases. 80% de l'hormone T_4 sont concernés par cette désiodation. Cette réaction aboutit à deux types d'hormones : l'hormone T_3 ou 3,5,3' triiodothyronine et son isomère l'hormone T_3 reverse ou 3,3',5' triiodothyronine. Mais seule l'hormone T_3 est active. La désiodation peut se poursuivre et donner également quelques résidus MIT et DIT. Ces résidus et les atomes d'iode libérés seront rapidement recyclés.

Le rapport T_4/T_3 au niveau plasmatique est plus faible que celui mesuré au niveau

thyroïdien du fait de la transformation de T_4 en T_3 et T_3 reverse. En outre, la durée de vie de l'hormone T_4 est 4 à 5 fois plus longue que celle de l'hormone T_3.

La quasi-totalité des hormones thyroïdiennes se lie à différentes protéines plasmatiques :

- 75% à la Thyroxin Binding Globulin (TBG) : la TBG est une protéine spécifique du transport des hormones thyroïdiennes qui ont une très grande affinité pour elle. La capacité de liaison est de l'ordre de 200 µg/L de plasma,
- 20% à la Thyroxin Binding Prealbumin (TBPA ou transthyrétine),
- 5% à l'albumine,
- une très faible partie se lie aux lipoprotéines (HDL ou High Density Lipoprotein essentiellement) [2] [14] [20].

→ **Répartition dans l'organisme**

L'organisme adulte contient entre 20 et 50 mg d'iode dont au moins 8 à 10 mg dans la glande thyroïde pour la synthèse des hormones thyroïdiennes.

La majeure partie de l'iode du corps humain est représentée par l'iode protéique, lui-même représenté à 80% par l'iode hormonal. Ce dernier correspond à l'iode contenu dans les hormones thyroïdiennes T_3 et T_4 liées aux protéines.

Les autres formes d'iode protéique (radicaux mono ou diiodothyrosyls, thyroglobuline, iodoalbumine ou autre phospholipoprotéines iodées) et l'iode inorganique (iodures) sont présents en quantités plus faibles.

50 à 65% des hormones thyroïdiennes sont situées dans le plasma ou les tissus cibles. Ces tissus cibles sont principalement l'hypophyse, le foie, le cœur et les reins, et en moindre proportion la rate, le cerveau et les testicules [20] [30].

→ **Régulation**

La régulation du métabolisme de l'iode se fait au niveau de la synthèse des hormones thyroïdiennes. L'excès d'iode ingéré qui n'est pas absorbé (cas d'une partie de l'iode des hormones thyroïdiennes de l'alimentation carnée) ou qui n'est pas capté par la thyroïde pour la synthèse hormonale est directement éliminé.

La synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes T_3 et T_4 sont d'une part sous la dépendance directe du rétrocontrôle négatif au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Toute augmentation des taux plasmatiques de T_4 et de T_3 va agir en freinant l'activité de la glande hypophysaire. On observe alors à la fois une diminution de la synthèse de la Thyroid Stimulating Hormon (TSH) et des récepteurs membranaires à la Thyrotropin Releasing Hormon (TRH). Cette TRH libérée par l'hypothalamus étant le principal facteur de contrôle de sécrétion de la TSH, la production de cette TSH est donc freinée à deux niveaux. Il en résulte une baisse de la synthèse des hormones thyroïdiennes par la thyroïde, du fait d'une moindre stimulation de la thyroïde par la TSH.

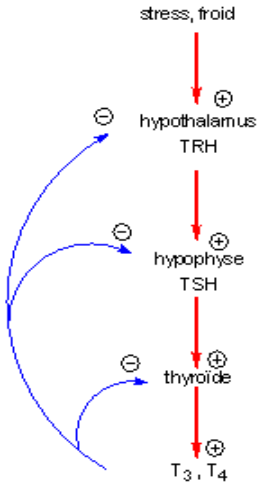


Figure 10 : Régulation de la synthèse et de la libération des hormones thyroïdiennes [36]

D'autres facteurs agissent aussi sur cet axe hypothalamo-hypophysaire. La dopamine et la somatostatine, deux facteurs hypothalamiques, inhibent la sécrétion de TSH par l'hypophyse et diminuent les effets de la TRH. Les corticoïdes et l'hormone de croissance diminuent également la sécrétion de TSH par une action au niveau de l'hypothalamus. Au contraire, les œstrogènes stimulent la libération de TSH et diminuent le rétrocontrôle par les hormones thyroïdiennes. La sérotonine et la noradrénaline favorisent elles aussi la fonction thyroïdienne.

Il existe d'autre part un deuxième niveau de régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes : c'est l'effet Wolff-Chaikoff exercé par les iodures eux-mêmes. Comme indiqué ci-dessus, un excès d'iodures entraîne une diminution de la synthèse d'hormones thyroïdiennes par un effet de rétrocontrôle négatif. Mais si cet excès perdure, on observe un retour à la normale de la synthèse hormonale, après environ 48 heures. Ce mécanisme permet d'éviter l'apparition d'une hypothyroïdie en cas de surcharge iodée [2] [14] [20].

→ Elimination

Les voies d'élimination de l'iode diffèrent en fonction du type de molécule iodée.

Les iodures sont très majoritairement excrétés par voie urinaire. Les autres voies d'élimination possibles sont les voies fécale et sudorale et le lait maternel.

Les hormones thyroïdiennes T_3 et T_4 sont pour leur part dégradées au niveau périphérique avant d'être éliminées. Il existe plusieurs processus de dégradation : la désiodation, la glycuro- et la sulfoconjugaison, la désamination oxydative et la décarboxylation.

La désiodation des hormones T_3 et T_3 reverse en diiodotyronines puis monoiodotyronines et enfin en tyronines libère des iodures qui seront recyclées pour la synthèse d'autres hormones. Les tyronines peuvent alors être éliminées par voie urinaire.

Les glycuro- et sulfoconjugaison ont lieu en grande partie dans le foie. Elles concernent surtout l'hormone T_4. Les dérivés conjugués obtenus sont excrétés sous forme non désiodée par

voie fécale ou bien réabsorbés au niveau intestinal. Ces conjugaisons concernent environ 15% de la T_4.

La désamination oxydative et la décarboxylation ne représentent que 6% du catabolisme des hormones thyroïdiennes [2] [14].

Valeurs usuelles et méthode de dosage

L'iode peut être dosé par colorimétrie dans divers prélèvements :

- iode plasmatique : 33 à 100 µg/L ou 260 à 790 nmol/L
- iode urinaire : 100 à 300 µg/24h ou 790 à 2360 nmol/24h
- iode dans les selles : 40 µg/24h ou 315 nmol/24h
- iode dans la sueur : 30 à 45 µg/L ou 235 à 355 nmol/L.

Par ailleurs, le suivi du fonctionnement de la thyroïde s'effectue par plusieurs dosages dont les plus importants sont :

- la thyroxine totale (T_4 totale) :40 à 130 µg/L ou 51 à 168 nmol/L
- la thyroxine libre (T_4 libre) : 7 à 23 ng/L ou 9 à 29 pmol/L
- la TSH ultra-sensible : 0,15 à 4,9 µU/mL.

Ces dosages sont réalisés par méthode immunochimique [7] [14] [20].

Rôles biochimiques et physiologiques

Les hormones thyroïdiennes et donc l'iode ont une participation importante dans de nombreux métabolismes : glucidique, lipidique, protéique et oxydatif. Ces différents rôles les rendent indispensable à la croissance et au bon développement cellulaires.

L'action des hormones thyroïdiennes s'exerce après la liaison de ces hormones à un

récepteur spécifique appelé RT_3. Les RT_3 sont des récepteurs nucléaires dont l'affinité pour l'hormone T_3 est largement supérieure à celle mesurée pour l'hormone T_4, et nulle pour l'hormone T_3 reverse. La fixation de l'hormone sur son récepteur conduit alors à l'induction, parfois à la répression, de l'expression de certains gènes cibles qui interagissent avec ces récepteurs RT_3 [2] [14].

→ <u>Rôle dans la synthèse de l'hormone de croissance</u>

L'hormone de croissance ou Growth Hormon (GH) est très sensible à l'hormone T_3. Toute augmentation du taux de T_3 induit un anabolisme important de l'hormone de croissance. Celle-ci exerce cependant un rétrocontrôle négatif de la sécrétion de TSH, au niveau hypothalamique, si le taux de T_3 est très élevé [14] [20].

→ <u>Rôle dans le métabolisme glucidique</u>

Les hormones thyroïdiennes augmentent l'absorption intestinale du glucose, la néoglucogenèse hépatique et la glycogénolyse. Elles sont donc hyperglycémiantes [14].

→ <u>Rôle dans le métabolisme lipidique</u>

Les hormones thyroïdiennes stimulent la lipolyse par augmentation du nombre de récepteurs β-adrénergiques et/ou de leur affinité pour leurs agonistes. Elles favorisent également la lipogenèse.

Ces hormones diminuent par ailleurs les taux de LDL (Low Density Lipoprotein) par stimulation de la synthèse de leurs récepteurs. Ceci favorise la captation du cholestérol plasmatique : les hormones thyroïdiennes sont donc hypocholestérolémiantes [14] [20].

→ **Rôle dans le métabolisme protéique**

Les hormones thyroïdiennes augmentent à la fois la synthèse et le catabolisme protéique en agissant au niveau de la maturation et de la transcription des ARNm, de façon diverse suivant les tissus.

Ces hormones stimulent la synthèse et la multiplication des cellules, notamment musculaires.

Au niveau du système nerveux central, ces hormones stimulent la myélinisation des axones neuronaux, la croissance de ces neurones et la formation des synapses.

Les hormones thyroïdiennes favorisent de plus la maturation des cartilages et l'ossification [14] [20].

→ **Rôle au niveau des mitochondries**

On observe une augmentation de la phosphorylation oxydative qui se traduit par une consommation accrue d'oxygène et une augmentation de la production de chaleur de la part de toutes les cellules de l'organisme, à l'exception des neurones et des érythrocytes qui n'ont pas de mitochondries. Ce phénomène serait lié à la stimulation de la Na^+/K^+ ATPase et de la Ca^{++} ATPase, surtout dans les muscles et dans le foie [2] [14].

→ **Rôle au niveau du cœur**

Les hormones thyroïdiennes agissent au niveau cardiaque en stimulant la synthèse des récepteurs β-adrénergiques et leur affinité pour leurs agonistes, ce qui se traduit par une augmentation de la fréquence et du débit cardiaque.

Une augmentation de la synthèse de myosine V1 par les cellules myocardiques est également observée [14] [20].

6- Le sélénium (Se)

Le sélénium est un métalloïde aux propriétés chimiques assez proches de celles du soufre, appartenant au groupe des oligo-éléments essentiels. Il joue en effet un rôle très important dans la protection de l'organisme contre les réactions d'oxydation. Son nom dérive du grec "selênê", signifiant lune, par opposition au tellurium, signifiant terre, avec lequel on le trouve fréquemment associé. L'écorce terrestre en contient des concentrations très variables suivant les régions. Le sélénium doit être apporté par l'alimentation.

Besoins journaliers

Les besoins alimentaires journaliers en sélénium ont été définis de manière à saturer l'activité de la glutathion peroxydase, enzyme plasmatique sélénodépendante. Cependant il semble qu'il ne soit pas nécessaire d'obtenir une activité maximale de cette enzyme pour couvrir les besoins en sélénium. En outre, l'homme a une capacité marquée à s'adapter et à maintenir l'équilibre en sélénium en modifiant son excrétion fécale et urinaire.

Le sélénium est apporté par l'alimentation, sous forme de composés organiques essentiellement, mais aussi inorganiques, en plus faible quantité, tels que le séléniate, le sélénite, la sélénométhionine, le séléniure ou encore les sélénotrisulfures. Le sélénium est présent dans les végétaux et surtout dans les tissus animaux ; sa concentration dans l'eau est relativement faible et insuffisante à elle seule pour couvrir les besoins nutritionnels. De plus, la richesse du sol en sélénium varie considérablement d'une région à une autre. Ceci permet donc de dire que la teneur en sélénium d'un aliment diffère selon la nature du terrain où il est produit et sa concentration en protéines. C'est ainsi que des populations à prédominance végétarienne, vivant dans des régions où les sols ont une faible biodisponibilité ou une faible teneur en sélénium, courraient particulièrement le risque d'avoir une carence en sélénium.

Les besoins quotidiens en sélénium sont estimés à 1 à 2 µg/kg/j quel que soit l'âge (on note cependant une augmentation des ANC chez les personnes âgées). Par ailleurs, ces besoins sont accrus durant certains états physiologiques particuliers tels que la grossesse ou la lactation, afin de couvrir la demande maternelle et fœtale, bien qu'aucune recommandation n'ait été établie [18] [20] [31].

Tableau 6 : Apports nutritionnels conseillés en sélénium (en µg/j) [31]

Enfants de 1 à 3 ans	20
Enfants de 4 à 6 ans	30
Enfants de 7 à 9 ans	40
Enfants de 10 à 12 ans	45
Adolescentes de 13 à 19 ans	50
Adolescents de 13 à 19 ans	50
Femmes adultes	50
Hommes adultes	60
Femmes enceintes	60
Femmes allaitant	60
Personnes âgées >75 ans	80

Métabolisme

→ Absorption

L'absorption du sélénium sous ses différentes formes (séléniate, sélénite, sélénométhionine, séléniure, sélénotrisulfures…) est généralement très efficace chez l'homme et quasi constante quels que soient les aliments ingérés.

Après libération enzymatique à partir des protéines, l'absorption du sélénium est réalisée au niveau du duodénum et de la première partie de l'intestin grêle. Cependant, les mécanismes d'absorption diffèrent suivant les formes :

- la sélénométhionine bénéficie d' un transport actif,
- le sélénite et le séléniate d'origine organique sont absorbés par transport passif.

Par ailleurs, la forme d'ingestion du sélénium influe aussi sur le taux d'absorption. Ainsi, le sélénite est absorbé à plus de 80%, la sélénométhionine et le séléniate le sont à plus de 90%, tandis que les séléniures le sont nettement plus faiblement.

Compte tenu de ces taux d'absorption élevés pour les différents dérivés du sélénium, l'étape limitante de la biodisponibilité globale du sélénium alimentaire n'est probablement pas son absorption mais plutôt sa transformation dans les tissus en formes métaboliquement actives (incorporation dans la glutathion peroxydase ou la 5'-déiodinase par exemple). La biodisponibilité des composés organiques est supérieure à celle des composés inorganiques (sélénates et sélénites), bien que ces derniers constituent une source importante d'apport. Le sélénium le mieux absorbé semble être celui provenant de composés organiques d'origine végétale cultivés sur une terre sélénifère [18] [20] [43].

→ Transport

Après son absorption duodénale, le sélénium est inclus dans les hématies pour y être réduit avant de repasser dans le plasma où il est transporté par les VLDL et les LDL puis, dans un second temps par les alpha-1 et alpha-2-globulines. Le sélénium ne fait donc pas appel à une protéine de transport spécifique.

Le sélénium est distribué aux différents tissus de l'organisme, mais la variabilité de son pool est très différente suivant les organes considérés. Les échanges hépatiques sont très rapides (2 à 45 jours), alors qu'au niveau du muscle la demi-vie du pool est de 150 jours. Les érythrocytes participent eux aussi activement aux échanges de sélénium.

Environ 10% du sélénium contenu dans les cellules se trouvent fixés au glutathion tandis que les 90% restants sont liés de façon très labile à l'hémoglobine [20] [24] [25].

→ Répartition dans l'organisme

La teneur du corps humain en sélénium varie entre 3 et 20 mg. Elle diffère notamment selon les pays et les régions, à terrains plus ou moins riches en sélénium.

Néanmoins, quel que soit le pays considéré, les taux plasmatiques et érythrocytaires augmentent avec l'âge, les nourrissons de 3 mois ayant les taux les plus bas. Les valeurs relevées chez les enfants représentent la moitié de celles des adultes qui sont atteintes vers l'âge de 20 ans. Au-delà de 60 à 80 ans, une diminution des taux de sélénium est notée.

La teneur du lait maternel varie suivant la période de lactation. En effet, le colostrum

contient plus de sélénium que le lait de transition, qui lui-même en contient plus que le lait "mûr". Cette teneur dépend évidemment aussi du statut nutritionnel de la mère.

La plus forte concentration en sélénium se situe dans le cortex rénal (770 ng/g). Le foie renferme aussi une quantité importante de sélénium (290 ng/g), de même que les testicules (285 ng/g). Les muscles squelettiques contiennent environ la moitié des réserves de l'organisme (3 mg), ce qui représente paradoxalement une teneur très faible par rapport aux autres organes (110 ng/g). Le sélénium est également présent dans les phanères (ongles et cheveux). Enfin, on retrouve une grande partie du sélénium dans le plasma et les érythrocytes [20] [30] [24] [43].

→ **Régulation**

Il existe une corrélation étroite entre la teneur en sélénium des aliments ingérés, en particulier des protéines d'origine végétale, en fonction de la richesse du sol en sélénium, et les taux plasmatiques mesurés. Cependant, les individus s'adaptent et maintiennent l'équilibre pour de nombreux niveaux d'apport de cet élément en modifiant son excrétion urinaire et fécale [18] [20].

→ **Elimination**

L'élimination du sélénium est en majeure partie urinaire (60%) sous forme de triméthylsélénium, mais une fraction importante (40%) du sélénium est éliminée par le pancréas et se retrouve dans les selles. Cette particularité est mise à profit en scintigraphie du pancréas par l'utilisation de sélénométhionine. L'élimination sudorale représente moins de 1% du total excrété journellement.

En cas d'excès, une quantité non négligeable est éliminée par les voies respiratoires sous la forme volatile de diméthylsélénide qui donne à l'haleine une odeur rappelant l'ail, caractéristique des syndromes d'intoxication [15] [20] [43].

Valeurs usuelles et méthode de dosage

Le sélénium plasmatique est généralement mesuré par une technique de spectrophotomètrie d'absorption atomique (SAA).

On détermine également l'activité de la glutathion peroxydase (GPx) dans les érythrocytes. Cette mesure est basée sur le couplage de la réaction de l'enzyme avec une autre utilisant la glutathion réductase (GSSG réductase) et le NADPH. On mesure alors la diminution de la concentration en NADPH consécutive à la deuxième réaction.

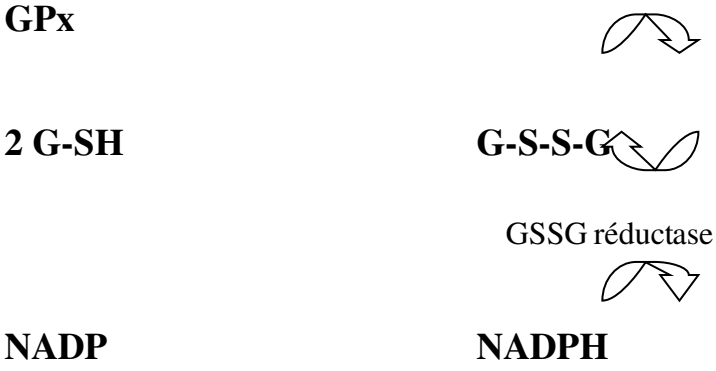


Figure 11 : Principe de mesure de l'activité de la GPx [17]

La mesure du taux de sélénium dans le sérum, le plasma, les plaquettes et les leucocytes et la détermination en parallèle de l'activité de la glutathion peroxydase reflètent l'apport récent de sélénium. La détermination de ces paramètres dans les globules rouges permet d'évaluer le statut nutritionnel au moment de la formation de ceux-ci dans la moelle. Les valeurs de ces paramètres représentent une moyenne d'une population hétérogène constituée par des cellules jeunes et vieilles.

Le sélénium peut aussi être dosé dans les urines où l'excrétion permet d'évaluer les écarts à terme et d'estimer la variabilité des ingesta récents.

Enfin, le dosage du sélénium dans les ongles et les cheveux reflète l'approvisionnement à long terme.

Les valeurs usuelles les plus fréquentes sont les suivantes :

- sélénium plasmatique : 60 à 120 µg/L ou 0,78 à 1,56 µmol/L
- sélénium érythrocytaire : 100±30 µg/L ou 1,3±0,4 µmol/L
- activité de la glutathion peroxydase érythrocytaire : 18±10 UI/g d'hémoglobine
- sélénium urinaire : 10 à 70 µg/L ou 0,13 à 0,90 µmol/L [7] [20] [43].

Rôles biochimiques et physiologiques

Métalloïde proche du soufre, le sélénium peut être directement incorporé au tissu protéique à la place d'une protéine soufrée (sélénométhionine), ou incorporé sous forme de sélénocystéine dans la glutathion peroxydase. La sélénométhionine est facilement transformée en sélénocystéine qui pourra être incorporée à la place d'une cystéine dans les protéines. Les carences en vitamine B6 peuvent affecter la biodisponibilité du sélénium, en freinant la conversion de la sélénocystéine en séléniure, et les voies inverses menant à la sélénocystéine [20] [30].

→ <u>Rôle dans la protection cellulaire</u>

Ce rôle protecteur des cellules est sans conteste le rôle essentiel du sélénium. A ce jour, on considère le sélénium comme l'un des plus puissants anti-oxydants car il est constitutif de la glutathion peroxydase, la superoxyde dismutase et la catalase (enzymes capitales dans le

système de protection anti-radicalaire en association avec les vitamines E et C). Le site actif de la glutathion peroxydase est en effet représenté par quatre atomes de sélénium présents sous forme de sélénocystéines.

Cette enzyme intracellulaire cytoplasmique est présente dans les érythrocytes et dans les autres tissus du métabolisme oxydatif ainsi que dans le plasma et le lait maternel. Elle catalyse la réduction de nombreux peroxydes organiques et inorganiques en alcools. C'est le glutathion qui joue le rôle d'accepteur d'oxygène, et la régénérescencœ du glutathion réduit se fait grâce au système $NADP^+$/NADPH.

En synergie avec la vitamine E qui empêche l'oxydation des lipides, la glutathion peroxydase permet d'éviter une incorporation trop importante d'acides gras poly-insaturés dans les structures membranaires. Elle protège donc les membranes cellulaires de la peroxydation des lipides par H_2O_2, ainsi que l'ADN et l'hémoglobine. Le sélénium préserve ainsi la cellule de sa division, ce qui se traduit par un ralentissement du processus de vieillissement. Cette fonction est assurée par seulement 2% du sélénium contenu dans l'organisme.

D'autres enzymes contenant du sélénium ou l'utilisant comme cofacteur interviennent également. La sélénoprotéine P détruit le peroxynitrite produit par des macrophages ou des neurones stressés et qui, sans cela, peut non seulement oxyder les protéines, mais aussi nitrer leurs tyrosines. Le sélénium est enfin le cofacteur de la thioredoxine réductase qui régénère la thioredoxine, protéine soufrée utilisée par les thioredoxines peroxydases et les autres enzymes réduisant les ponts disulfures des protéines comme la protéine disulfure isomérase [20] [29] [30] [31] [43].

→ <u>Rôle dans la prévention du cancer</u>

L'effet anti-cancérigène du sélénium dépend d'une part de son rôle dans la régulation du système immunitaire. Le sélénium affecte tous les composants de ce système :

- immunité humorale : la résistance aux organismes pathogènes est directement influencée par la consommation de sélénium,

- immunité cellulaire : c'est le moyen de défense de l'organisme intervenant dans le rejet de greffe, de l'auto-immunité et de l'immuno-tolérance des cellules cancéreuses. Le déficit en sélénium modifie la capacité des lymphocytes T et B à répondre aux agents mitogènes et à produire des lymphokines. Enfin, le sélénium est impliqué dans la destruction des cellules cancéreuses par les lymphocytes T et B et par l'inhibition de croissance des tissus transplantés,
- immunité non spécifique : c'est la première ligne de défense de l'organisme, qui prend part à la réaction inflammatoire. La carence en sélénium entraîne une diminution de production de facteurs chimiotactiques par les polynucléaires neutrophiles. Ce rôle du sélénium dans la défense immunitaire est d'abord basé sur sa capacité à maintenir l'intégrité des cellules immunocompétentes.

D'autre part, grâce à sa fonction d'anti-oxydant, le sélénium prévient les lésions oxydatives des chromosomes dans les cellules des tissus. Lorsque le dommage subi par l'ADN perturbe les régulations inhibant la multiplication sans frein des cellules, les chromosomes lésés sont générateurs non seulement de malformations congénitales mais aussi de cancers.

Cependant, en dépit de la corrélation existant entre certains cancers, notamment ceux du sein et du côlon, et un déficit en sélénium, on ignore encore si celui-ci est leur conséquence ou s'il leur préexiste [15] [29].

→ Rôle dans l'inflammation

Le mécanisme de l'inflammation repose essentiellement sur l'activité des polynucléaires neutrophiles : chimiotactisme, migration, ingestion et action fongicide de ces neutrophiles. Leur présence dans les foyers inflammatoires où ils pratiquent la phagocytose est en effet directement sous la dépendance du statut en sélénium.

La glutathion peroxydase intervient de plus, au niveau des lipoxygénases durant la conversion de l'acide arachidonique en leucotriènes, supports biochimiques de l'inflammation.

Ce rôle du sélénium dans l'inflammation est confirmé dans une maladie endémique du Nord de la Chine, de la Corée du Nord et de l'Est de la Sibérie, appelée maladie de Kashin-Beck, qui est une ostéoarthropathie déformante atteignant surtout les enfants. Elle se caractérise par une dégénérescence polyarticulaire et la nécrose du tissu cartilagineux hyalin, débutant par une raideur articulaire douloureuse qui évolue vers une hypertrophie et une déformation des articulations associées à une atrophie des muscles striés, pour aboutir à un blocage de ces articulations [15] [18].

→ Rôle sur le système cardiovasculaire

Le sélénium a globalement des effets protecteurs dans les maladies cardiovasculaires.

Ceci s'explique d'une part par le rôle physiologique de la glutathion peroxydase dans l'hémostase plaquettaire. Cet enzyme intervient au niveau de l'action de la cyclo-oxygénase plaquettaire dans la formation du thromboxane A2 très pro-agrégant et vasoconstricteur, et joue un rôle déterminant dans le maintien de la quantité optimale de globules rouges dans le plasma sanguin.

Le sélénium s'avère d'autre part être un régulateur de la tension artérielle du fait de son pouvoir anti-oxydant au niveau des cellules endothéliales vasculaires. Cette action anti-hypertensive est confirmée par des concentrations sériques subnormales en sélénium lors de coronaropathies et d'infarctus du myocarde.

Le rôle bénéfique du sélénium sur le système cardiovasculaire s'explique enfin et surtout par son action sur le tonus musculaire. Le sélénium fait en effet partie intégrante de la myosine. La carence en sélénium se traduit ainsi par une atrophie ou une myopathie, notamment du muscle cardiaque. Cette atteinte du myocarde due à une carence en sélénium est appelée maladie de Keshan, du nom de la province de Chine où cette cardiomyopathie est endémique. Cette atteinte du muscle cardiaque évolue à bas bruit : le myocarde compense au départ la dilatation progressive des cavités cardiaques jusqu'au choc cardiogénique suivi d'un effondrement de la pression artérielle [15] [18] [29].

→ <u>Rôle sur la peau, les phanères et les yeux</u>

Lors d'une carence en sélénium, la peau et les phanères sont privées de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase qui stabilise la kératine de ces structures en les protégeant des attaques des peroxydes. La peau, les cheveux et les ongles se défendent ainsi moins bien des agressions (soleil, vent, froid, pollution, microbes) et vieillissent prématurément. On assiste alors à un épaississement et à un dessèchement cutané et à une chute des cheveux.

La diminution de l'activité de la glutathion peroxydase affecte par ailleurs le cristallin de l'œil et conduit au développement d'une cataracte par oxydation des composants protéiques et des lipides de cette membrane. Le sélénium participe aussi au processus de la vision en augmentant la sensibilité de l'œil à la lumière [29].

→ <u>Rôle dans le métabolisme thyroïdien</u>

Le sélénium est l'un des constituants de l'iodothyronine 5'-déiodinase, enzyme du métabolisme des hormones thyroïdiennes. Cette enzyme permet la conversion de la thyroxine (T4) inactive en triiodothyronine (T3) active. En cas de carence en sélénium, la production d'hormone T3 est donc réduite et peut engendrer des troubles thyroïdiens, particulièrement si elle est associée à une carence en iode. On observe alors des retards de croissance importants [18].

→ Rôle de détoxication

Le sélénium interagit in vivo avec de nombreux minéraux potentiellement toxiques pour l'organisme : arsenic (As), cadmium (Cd), mercure (Hg), argent (Ag), plomb (Pb) et platine (Pt). Il prévient les manifestations toxiques de ces substances, probablement par formation de dérivés moins toxiques ou inactifs, ainsi qu'en favorisant leur élimination par voie urinaire, au moins jusqu'à un certain niveau de concentration en métaux lourds.

Il faut aussi ajouter à ce rôle détoxicant du sélénium celui exercé au cours de l'intoxication alcoolique. Le sélénium augmente en effet le seuil de tolérance à l'alcool, bien entendu jusqu'à une certaine concentration [15] [29].

7- Le cuivre (Cu)

Le cuivre fait lui aussi partie des oligo-éléments indispensables à l'homme. Cofacteur d'un certain nombre d'enzymes, il a une importance capitale dans l'entretien des processus biologiques.

Besoins journaliers

Le cuivre étant un minéral largement distribué parmi les plantes et les animaux, notre alimentation en couvre généralement les besoins et les carences en cuivre restent relativement exceptionnelles en l'absence de facteurs pathologiques prédisposants. Il ne faut pas non plus négliger l'apport en cuivre par l'eau de boisson lorsque les canalisations sont en cuivre ou par les aliments cuisinés dans des casseroles insuffisamment étamées. Les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour cet oligo-élément ont surtout été définis suivant les pertes en cuivre de l'organisme et les besoins des mécanismes physiologiques ; l'alimentation influerait en effet peu sur la biodisponibilité du cuivre.

Les besoins en cuivre sont très importants chez les nourrissons et les enfants en bas âge (jusqu'à 80 µg/kg/j). De même, les besoins augmentent lors de la grossesse et de la lactation ; cependant, la rétention du cuivre étant meilleure durant ces périodes, il ne semble pas nécessaire d'augmenter lesapports [18] [20] [31].

Tableau 7 : Apports nutritionnels conseillés en cuivre (en mg/j) [31]

Enfants de 1 à 3 ans	0,8
Enfants de 4 à 6 ans	1
Enfants de 7 à 9 ans	1,2
Enfants de 10 à 12 ans	1,5
Adolescentes de 13 à 19 ans	2
Adolescents de 13 à 19 ans	2
Femmes adultes	1,5
Hommes adultes	2
Femmes enceintes	2
Femmes allaitant	2
Personnes âgées >75 ans	1,5

Métabolisme

→ Absorption

L'absorption du cuivre est essentiellement digestive. Elle a lieu au niveau de l'estomac puis dans la partie proximale du duodénum et dans le jéjunum. La fraction de cuivre absorbé représente 30 à 70% du cuivre ingéré.

Cette absorption du cuivre se fait suivant un mécanisme saturable d'une part, et un

mécanisme non saturable d'autre part. Pour les faibles concentrations, les formes solubles du cuivre sont liées à une protéine de transport non spécifique (puisqu'elle permet aussi le transport du zinc) appelée métallothionéine, au niveau des entérocytes ; cette métallothionéine assure ainsi le transfert actif du cuivre à travers la paroi intestinale selon un mécanisme saturable. C'est pourquoi l'absorption du cuivre se fait ensuite par diffusion passive, mécanisme non saturable, quand la concentration intraluminale en cuivre augmente.

Par ailleurs, la biodisponibilité du cuivre est affectée par certains facteurs. D'un côté, un faible apport de cuivre alimentaire ainsi qu'un apport élevé de protéines (supérieur à 100 g/j) semblent améliorer l'efficacité de l'absorption du cuivre. De l'autre côté, le zinc essentiellement, le cadmium (Cd), l'acide ascorbique (vitamine C) en quantité importante ou les régimes riches en fructose, en fibres ou en phytates tendent à diminuer la biodisponibilité du cuivre, soit en induisant des interactions compétitives au niveau du transport du cuivre à travers la muqueuse intestinale, soit en réduisant la solubilité intraluminale du cuivre. Cependant, tous ces facteurs alimentaires affectant la biodisponibilité du cuivre n'exercent qu'une faible influence sur la sensibilité à la carence en comparaison avec un apport faible en cuivre.

L'absorption du cuivre facilite en outre celle du fer, mais inhibe celle du zinc.

Enfin, absorbé en quantité trop importante, le cuivre se comporte comme un toxique [20] [31] [43].

→ **Transport**

Le transport du cuivre à travers les membranes cellulaires est réalisé grâce à la métallothionéine, protéine de transport non spécifique du cuivre puisqu'elle assure également celui du zinc. Ceci explique les interactions de compétition existant entre ces deux éléments.

Dans le plasma, le cuivre existe sous deux formes :

- une diffusible (5%), faiblement liée à l'albumine et à certains acides aminés,
- une non diffusible (95%), liée à une protéine spécifique, la céruléoplasmine, synthétisée par

le foie (chaque molécule de céruléoplasmine pouvant transporter six atomes de cuivre). Outre le transport du cuivre, la céruléoplasmine assure l'oxydation du fer ferreux (Fe^{++}) en fer ferrique (Fe^{+++}), étape nécessaire à sa prise en charge par la transferrine [20] [43].

→ Répartition dans l'organisme

On estime que le corps humain à l'âge adulte contient 80 mg de cuivre, avec une fourchette allant de 50 à 120 mg. Le cuivre est largement distribué dans les tissus biologiques où il se présente surtout sous forme de complexes organiques comme les métalloprotéines.

Le cuivre est réparti par ordre croissant dans :

- le foie (plus de 10 mg/kg),
- le cerveau (plus de 10 mg/kg),
- la rate,
- le cœur,
- les reins,
- le pancréas,
- les poumons,
- les os.

Au niveau hépatique :

- 10% du cuivre traverse le foie ou repasse dans l'intestin après une élimination biliaire,
- 90% du cuivre se fixe, suivant un processus analogue à celui de l'absorption intestinale, sur une métallothionéine qui régule la répartition du métal dans la cellule hépatique : mise en réserve sous forme d'hépatocupréine, synthèse d'enzymes cupréo-dépendantes (cytochromes oxydases…) et incorporation à une alpha-2-glycoprotéine, l'apocéruléoplasmine, pour former la céruléoplasmine qui repasse ensuite dans la circulation sanguine.

Au niveau sanguin, le cuivre est essentiellement réparti entre les érythrocytes et le plasma :

- dans les érythrocytes, 60% du cuivre entre dans la composition de la superoxyde dismutase cuivre-zinc (Cu-ZnSOD) et les 40% restants sont plus ou moins liés à d'autres protéines (notamment à une cuproprotéine spécifique appelée hémocupréine) et acides aminés,
- dans le plasma, le cuivre se retrouve sous deux formes : une diffusible (5%), faiblement liée à l'albumine et à certains acides aminés, et une non diffusible (95%), liée à une protéine spécifique, la céruléoplasmine.

Les concentrations en cuivre dans le foie des nourrissons peuvent être 6 à 10 fois supérieures à celles de l'adulte. On pense en effet que ce cuivre sert de réserve durant les deux premiers mois de la vie postnatale où l'apport provenant du lait maternel est relativement faible.

Le taux de cuivre plasmatique moyen chez la femme dépasse d'environ 10% celui de l'homme et peut augmenter jusqu'à atteindre 3 fois la valeur de cuivre plasmatique de l'homme à la fin de la grossesse ou chez les femmes prenant des contraceptifs à base d'oestrogènes [18] [43].

→ **Régulation**

La régulation de la cuprémie est assurée par trois principaux facteurs :

- la muqueuse intestinale, qui joue d'une part sur la quantité de cuivre qui est absorbée, et d'autre part sur la quantité de cuivre éliminée par la desquamation intestinale,
- le foie, qui est le l'organe de synthèse de la céruléoplasmine,
- diverses hormones, qui assurent une régulation complexe et non spécifique [43].

→ **Elimination**

L'excrétion du cuivre est en grande majorité d'ordre fécal (98%). Cette voie concerne le cuivre alimentaire non absorbé, le cuivre alimentaire absorbé puis excrété par la bile après

passage hépatique ainsi que le cuivre issu du catabolisme de la céruléoplasmine et de la desquamation de la muqueuse intestinale.

Le reste du cuivre est éliminé dans les urines (1%) et dans la sueur (1%) et ne joue aucun rôle dans le maintien de l'homéostasie cuprique [20] [43].

Valeurs usuelles et méthode de dosage

Le dosage du cuivre s'effectue par spectrophotomètrie d'absorption atomique (SAA) utilisant une flamme à 324,8 nm de longueur d'onde. La détermination peut être faite à partir d'un prélèvement de sang (sang total hépariné ou sérum) ou bien d'un recueil d'urines de 24 heures.

Les valeurs usuelles du cuivre et de la céruléoplasmine sont les suivantes :

- cuivre plasmatique : 0,7 à 1,4 mg/L ou 11 à 22 µmol/L
- cuivre érythrocytaire : 1 à 1,5 mg/L ou 16 à 23 µmol/L
- cuivre urinaire : < 0,20 mg/24h ou < 3,1 µmol/24h
- céruléoplasmine : 200 à 500 mg/L [7] [20] [25] [43].

Rôles biochimiques et physiologiques

Comme le zinc, le cuivre exerce un rôle majeur dans de nombreux métabolismes, soit comme constituant de métalloenzymes, soit comme cofacteur enzymatique.

Le cuivre active notamment des enzymes métalliques qui en contiennent comme la Cu-ZnSOD, la catalase [17] ou la cytochrome oxydase, qui interviennent dans le "stress oxydant" en oxydant les radicaux libres afin d'éviter leur accumulation dans l'organisme.

$$H_2O_2 \xrightarrow{CATALASE} H_2O + \tfrac{1}{2} O_2$$

Le cuivre protège donc les différentes structures lipidiques de la péroxydation ainsi que les structures protéiques. Concernant la Cu-ZnSOD, il faut noter qu'à la différence du zinc qui n'a qu'un rôle structurel au sein de cette enzyme, le cuivre joue à ce niveau un rôle supplémentaire d'activateur enzymatique. Aussi la diminution d'activité de cette enzyme est souvent considérée comme un bon reflet de la déficience en cuivre.

Cet oligo-élément intervient également dans la structure d'autres enzymes à savoir la céruléoplasmine, la dopamine hydroxylase, l'histaminase, la lysyl oxydase et la tyrosinase.

Le cuivre est aussi cofacteur de nombreuses autres enzymes comme les monoamines oxydases.

Enfin, il agit comme inhibiteur du zinc au niveau des enzymes utilisant cet élément comme cofacteur [18] [20] [25].

→ <u>Rôle dans le métabolisme du fer et l'hématopoïèse</u>

Le cuivre intervient dans le métabolisme du fer en permettant sa libération et son passage du duodénum vers le plasma, le système réticulo-endothélial et le foie.

Le cuivre transporté par la céruléoplasmine intervient dans la synthèse de l'hémoglobine. Cette enzyme permet en effet l'oxydation du fer ferreux Fe^{++} en fer ferrique Fe^{+++} dans le milieu extracellulaire à la surface des cellules où le fer occupe des sites privilégiés. Cette action ferroxydasique de la céruléoplasmine est très importante pour la fixation du fer par la transferrine, donc pour son transport et son stockage sous forme de ferritine ou d'hémosidérine. Ce fer sert ensuite, entre autres, à la formation des molécules d'hème constituant l'hémoglobine des érythrocytes [15].

→ Rôle dans la biosynthèse de l'élastine et du collagène

Le cuivre entre dans la composition de la lysyl oxydase, métalloenzyme qui permet la réticulation des structures d'élastine et de collagène ; il en est également le cofacteur. Le cuivre assure ainsi l'intégrité et la résistance de ces deux structures qui sont des constituants majeurs de la peau, des artères et des veines, ainsi que des os et des cartilages [15] [20] [43].

→ Rôle dans la biosynthèse de la myéline

Le cuivre permet en outre le maintien de l'intégrité des gaines de myéline entourant certaines fibres nerveuses. Une carence en cuivre peut en effet engendrer une démyélinisation de ces fibres et de là atteindre le système nerveux et provoquer des troubles psychiatriques et neurologiques : diminution du tonus musculaire, ataxie, encéphalopathie convulsivante [25] [43]…

→ Rôle dans la pigmentation

La peau doit sa pigmentation à la mélanine. Cette molécule est synthétisée à partir d'un acide aminé, la tyrosine, grâce notamment à l'intervention de la tyrosinase, métalloenzyme contenant du cuivre. Un déficit en cuivre peut donc se manifester par une hypopigmentation des cheveux et de la peau [15] [43].

→ Rôle dans l'inflammation et l'immunocompétence

Le cuivre est un excellent anti-inflammatoire, antiviral et anti-infectieux. Il permet tout d'abord de maintenir le taux d'immunoglobulines (abaissé en cas de carence) et de stimuler l'action cytotoxique des lymphocytes T au cours des infections. Par ailleurs, son implication dans la synthèse des prostaglandines lui confère un rôle de modulateur de l'inflammation.

La céruléoplasmine va en outre inhiber les radicaux superoxydes $O_2°$ et leurs dérivés, radicaux libres disséminés dans l'organisme par les macrophages lors des réactions inflammatoires [15] [20].

→ Rôle dans la protection contre le stress

Le cuivre intervient dans le métabolisme cérébral ainsi que dans le mécanisme du stress par son rôle anti-oxydant, mais aussi par le biais d'enzymes à cuivre comme la dopamine hydroxylase ou la monoamine oxydase qui ont la propriété d'inhiber la production de dopamine et d'accélérer la dégradation des amines biogènes en noradrénaline ; le rôle de l'adrénaline et de la dopamine, deux des amines biogènes, dans l'apparition du stress est en effet bien connu.

Le cuivre active aussi deux autres enzymes, l'histaminase et la céruléoplasmine, régulant eux aussi un neurotransmetteur, à savoir l'histamine. Ces enzymes permettent en effet la dégradation de l'histamine, neurotransmetteur et vecteur de l'anaphylaxie [15].

→ Rôle dans la gustation

Une perturbation du goût a été observée lors de carences en cuivre [25].

8- Le fluor (F)

Le fluor est un halogène présent quasiment partout dans la nature, sous forme de divers fluorures. Son essentialité, bien que très probable, n'est pas encore unanimement reconnue compte tenu de sa toxicité non négligeable. Cependant, son rôle sur la croissance squelettique et la solidité de l'émail dentaire reste incontestable.

Besoins journaliers

Il est difficile de déterminer l'apport idéal de fluor chez l'homme pour de multiples raisons. Les quantités de fluor consommées sont en effet très variables d'un individu à l'autre et d'une région à l'autre.

L'eau de boisson est la plupart du temps la principale source d'apport de fluor. Or il existe une très forte disparité de teneur de l'eau en fluor suivant les régions du globe, allant pour la plupart des régions de moins de 0,5 mg/L à plus de 20 mg/L en Inde ou en Afrique du Sud. Il faut en outre signaler la fluoration artificielle de l'eau dans certains pays comme les Etats-Unis où l'eau potable naturelle est relativement pauvre en fluor. De plus, la consommation d'eau elle-même varie considérablement d'un individu à un autre, ainsi que d'une saison à l'autre.

Par ailleurs, on observe des niveaux de consommation très différents en fonction des régimes alimentaires. Les produits de la mer et les poissons contiennent en effet 10 à 20 fois plus de fluor que la majeure partie des autres aliments (5 à 10 p.p.m contre 0,5 p.p.m en moyenne). Le thé est l'un des autres aliments les plus riches en fluor (jusqu'à 200 p.p.m) et peut constituer la principale source d'apport chez les Anglais. Certains pays pratiquent en outre la fluoration du sel pour couvrir les besoins de leur population : c'est le cas de la France ou de la Suisse par exemple.

Enfin, l'apport de fluor peut provenir de l'air atmosphérique au voisinage de certaines

usines dont les gaz et les fumées contiennent du fluor. Notons cependant que cet apport est plus dû à l'ingestion des plantes sur lesquelles s'est déposé le fluor qu'à l'inhalation des fumées elles-mêmes.

Tout ceci montre à quel point il est difficile de déterminer les apports nutritionnels conseillés en fluor, d'autant plus que l'excès de fluor est lui-même toxique. Il engendre en effet une fluorose dentaire (apparition de plaques crayeuses grises à noirâtres sur les dents, puis de trous et de caries) et osseuse (polyarthralgie et déformations osseuses, formation d'ostéophytes).

Il faut enfin signaler qu'aucune augmentation de l'apport en fluor n'est justifiée au cours de la grossesse ou de l'allaitement [13] [18] [20].

Tableau 8 : Apports nutritionnels conseillés en fluor (en mg/j) [31]

Enfants de 1 à 3 ans	0,5
Enfants de 4 à 6 ans	0,8
Enfants de 7 à 9 ans	1,2
Enfants de 10 à 12 ans	1,5
Adolescentes de 13 à 19 ans	2,0
Adolescents de 13 à 19 ans	2,0
Femmes adultes	2,0
Hommes adultes	2,5
Femmes enceintes	2,0
Femmes allaitant	2,0
Personnes âgées >75 ans	2,0

Métabolisme

→ Absorption

Le fluor est absorbé par diffusion sous forme de fluorure (F^-) dans la partie haute de l'intestin. Cette absorption varie cependant selon le degré de solubilité de ces fluorures. Le fluorure dissout dans l'eau de boisson est le plus souvent absorbé avec une efficacité proche de 100%. En revanche, d'autres fluorures présents dans les aliments sont moins solubles, d'où un taux d'absorption global du fluor des aliments estimé entre 30 et 60% suivant les régimes alimentaires.

Il a en outre été observé quelques interactions entre le fluor et certains autres éléments. Les sels d'aluminium et de magnésium, notamment, diminuent fortement l'absorption intestinale des fluorures. L'interaction entre le fluor et le calcium, quant à elle, ne semble survenir que lorsque ces deux éléments sont administrés à jeun ; dans les conditions normales de l'alimentation, cet antagonisme fluor/calcium n'est plus observé.

L'acidité gastrique favorise quant à elle l'absorption du fluor.

Les formes solubles du fluor sont donc absorbées au niveau intestinal suivant un mécanisme de diffusion passive, et ce, très rapidement : le fluor sanguin est en effet détectable 10 minutes après l'ingestion. Le maximum du taux de fluor sanguin est généralement atteint en 1 heure [13] [15] [18] [20].

→ Transport

Dans le plasma, une partie négligeable du fluor qui a été absorbé se lie aux éléments du

sérum et n'est donc pas échangeable. Le majorité se trouve sous forme d'ions fluorures (F^-) libres. Il traverse alors facilement les diverses membranes cellulaires, d'où une diminution rapide de sa concentration sanguine [13].

→ Répartition dans l'organisme

Le fluor absorbé se répartit ensuite dans les divers compartiments de l'organisme :

- les liquides extracellulaires,
- les tissus mous,
- le squelette et les dents (96%).

Le fluor se fixe donc électivement sur les os et les dents. La teneur en fluor des dents est cependant en moyenne deux fois plus faible que celle des os. A noter également que cette teneur en fluor du squelette et des dents augmente avec l'âge.

La concentration du fluor dans les tissus mous est par contre assez basse et stable au cours de la vie. Les reins sont les tissus mous les plus riches en fluor, mais ceci serait uniquement dû à la quantité d'urines qu'ils contiennent. Les autres organes tels que le foie, le cœur, les poumons ou les muscles sont très pauvres en fluor [13] [18].

→ Régulation

Il n'existe pas réellement de mécanisme de régulation du taux de fluor de l'organisme. La teneur en fluor dépend uniquement de l'apport hydrique et alimentaire et de la capacité de fixation du fluor sur les os et les dents. Plus l'apport est important, plus la quantité de fluor retenue par le squelette augmente [13].

→ **Elimination**

Le fluor non fixé par le squelette, les dents et les tissus mous est principalement éliminé dans les urines. Cette excrétion rénale se fait par le système de filtration glomérulaire et réabsorption tubulaire. Environ 62% du fluor filtré par le glomérule est ensuite réabsorbé tout au long du tubule rénal. Il n'a pas été observé de mécanisme de sécrétion tubulaire de fluor.

D'autres voies d'élimination du fluor existent mais sont négligeables par rapport à la voie rénale. On peut citer la voie fécale, la voie sudorale et la voie salivaire.

On estime que 80% du fluor absorbé est excrété journellement [13] [23].

Valeurs usuelles et méthode de dosage

Les deux mesures du fluor les plus fréquentes sont :

- le fluor du sérum : < 50 µg/L ou < 2630 nmol/L,
- le fluor urinaire : < 0,40 mg/24h ou < 21 µmol/24h.

Ces mesures peuvent être effectuées par spectrophotomètrie d'absorption atomique (SAA) utilisant une flamme à 227,45 nm de longueur d'onde. Mais le plus souvent en routine, elles sont réalisées grâce à une électrode spécifique au fluor (ESF), dont la membrane d'échange est constituée par un monocristal de fluorure de lanthane (LaF) [7] [21].

Rôles biochimiques et physiologiques

Le fluor exerce différentes actions, aussi bien biochimiques que physiologiques, même si l'on ne lui prête pas de rôle essentiel en dehors de la formation de la fluoroapatite au niveau des dents et des os.

→ Rôle sur l'ostéogénèse

Le fluor absorbé est en majorité capté par l'os. Ce phénomène dépend surtout de deux facteurs, à savoir la vascularité de l'os et son rythme de croissance. Un os adulte capte le fluor beaucoup moins activement qu'un os en croissance.

Le dépôt de fluor dans l'os se fait suivant deux mécanismes :

- un échange rapide des ions F^- avec les ions hydroxyls OH^- et carbonates CO_3^- dans le liquide extracellulaire dans la partie superficielle de l'os minéralisé,
- une incorporation du fluor dans l'os au cours du lent processus d'ostéogénèse. Le fluor est alors mis en réserve en participant à la formation de cristaux mixtes d'hydroxyapatite et de fluoroapatite. Ce réseau augmente donc la cristallinité de l'os ce qui le rend moins accessible à la résorption osseuse.

Par ailleurs, le fluor exerce son action sur l'os au niveau biochimique en stimulant la prolifération des cellules osseuses par inhibition directe de la phosphatase acide des ostéoblastes. Cette enzyme ayant une activité phosphatase sur les protéines à résidus phosphotyrosyles, son inhibition augmente donc en retour la phosphorylation des protéines à résidus tyrosyls. Ceci aboutit finalement à la stimulation de la prolifération des cellules osseuses.

La parathyroïde est en outre stimulée par l'administration de fluor. Ceci se traduit par une augmentation de la sécrétion de parathormone qui augmente elle-même l'activité des ostéoblastes. Ces derniers sécrètent alors une protéine, l'ostéocalcine, jouant un rôle important dans la liaison de l'hydroxyapatite à la matrice organique de l'os. L'ostéocalcine est donc

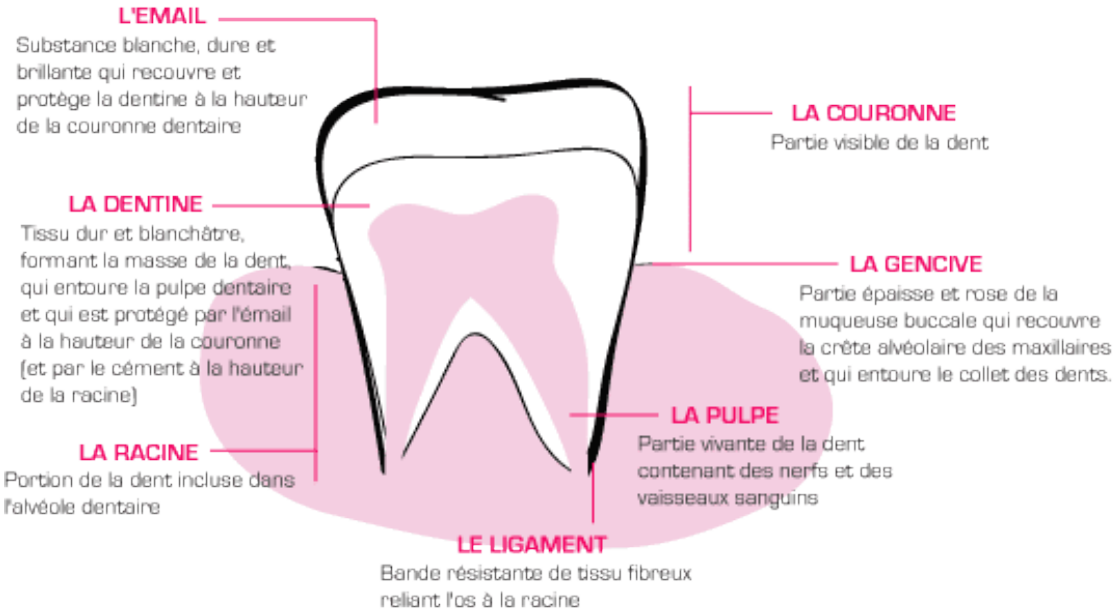
considérée comme étant un marqueur spécifique de l'activité des ostéoblastes. On peut mesurer une augmentation du taux d'ostéocalcine lors de l'administration de fluor, parallèlement à l'élévation du taux de parathormone.

Toutes ces données expliquent l'utilisation actuelle du fluor dans le traitement de l'ostéoporose [13] [23].

→ Rôle dans la formation des dents et dans la prévention de la carie dentaire

Au niveau des dents, l'incorporation du fluor se fait à la fois pendant le processus de minéralisation des dents, et une fois les cristaux d'apatite formés, par échanges ioniques. La phase de minéralisation débute dès la période de grossesse pour les dents de lait et à partir de la naissance pour les dents définitives. Elle se poursuit alors jusqu'à la puberté, ce qui justifie les apports de fluor pendant toute la période de croissance, jusqu'à l'adolescence. Cette phase de minéralisation terminée, le fluor agit localement par des phénomènes d'échanges ioniques qui se poursuivent toute la vie.

Le fluor se retrouve dans toutes les parties de la dent : l'émail, la dentine de la couronne et celle de la racine et le cément [figure 12]. Alors que les concentrations en fluor augmentent avec l'âge, jusqu'à 50 ans, dans la dentine et le cément, la teneur en fluor de l'émail, par contre, ne se modifie guère.



<u>Figure 12 :</u> Schéma d'une dent [26]

Les taux de fluor dans la dent (et dans l'os) varient également en fonction de l'apport en fluor, notamment de la teneur en fluor de l'eau de boisson. Plus l'eau est fluorée, plus les concentrations en fluor des dents sont élevées, qu'il s'agisse des dents de lait ou des dents définitives. Cependant, la teneur en fluor des dents définitives augmente plus rapidement que celle des dents de lait. Il n'a pas été démontré de différence significative entre les concentrations en fluor des dents saines et celles des dents cariées chez un même individu.

Plusieurs facteurs permettent d'expliquer le rôle préventif du fluor sur la formation de la carie dentaire. Il faut auparavant faire un rappel sur le mécanisme biochimique de la cariogénèse. Trois éléments sont nécessaires au développement de la carie :

- une surface dentaire susceptible,
- une plaque dentaire composée de polysaccharides,
- un substrat favorable au développement microbien dans la plaque dentaire.

Le saccharose est le substrat le plus cariogène car il est très facilement dégradé en glucose et en fructose, utilisés ensuite par les streptocoques (*Streptococcus mutans* essentiellement) de la plaque dentaire pour la synthèse des polysaccharides composant cette même plaque. Celle-ci sert ensuite de nid aux bactéries qui pourront s'y développer. Parallèlement à la synthèse des polysaccharides, on observe une baisse du pH de la bouche due à la métabolisation du fructose

en divers acides organiques. Cette acidité favorise l'attaque de l'émail dentaire et donc la carie.

Le fluor agit à plusieurs niveaux afin de prévenir la formation de ces caries. Tout d'abord, il réduit la solubilité de l'émail dentaire en s'incorporant dans les cristaux d'apatite. La fluoroapatite est en effet plus résistante aux attaques acides et donc moins soluble que l'hydroxyapatite. Le deuxième facteur est une inhibition de courte durée de l'activité bactérienne (*Steptococcus mutans*) et enzymatique de la plaque dentaire par le fluor. Cette diminution de l'activité microbienne permet également d'observer une réduction de l'acidité buccale provoquée par l'ingestion de sucre. Le fluor faciliterait enfin la diffusion du calcium dans la mucine, ce qui renforce la reminéralisation de l'émail [13] [23].

→ **Rôle sur l'activité enzymatique**

L'action inhibitrice du fluor sur diverses enzymes est reconnue depuis longtemps. Elle s'exerce notamment sur :

- l'énolase,
- la déshydrogénase succinique,
- la phosphatase acide des ostéoblastes, responsable de l'action ostéogénique du fluor,
- la cholinestérase,
- l'ATPase, ce qui perturbe le transport de Na^+ et de K^+ à travers les membranes cellulaires,
- la phosphorylation de l'adénylate cyclase, perturbant la synthèse des protéines [13].

II CONSÉQUENCES DES CARENCES MINÉRALES AU COURS DE LA GROSSESSE

La grossesse est un état physiologique exigeant sur le plan nutritionnel. L'alimentation des femmes lors de la grossesse présente donc une importance toute particulière. D'elle dépend, pour l'essentiel, la croissance du fœtus et du nourrisson et le bon déroulement de la grossesse Trois conditions semblent pour cela nécessaires :

- une mère bien nourrie pour subvenir aux besoins de son fœtus, à ses propres besoins et pour préparer son organisme à un allaitement éventuel,
- une transmission efficace des nutriments entre la mère et son fœtus,
- un fœtus capable d'utiliser les nutriments reçus.

Or, même dans les pays occidentaux, dans lesquels les femmes ont généralement une alimentation équilibrée, il peut arriver que les ANC, notamment en minéraux, ne soient pas parfaitement couverts [32].

Tableau 9 : Augmentation des ANC chez la femme enceinte

MINÉRAL	ANC FEMME ADULTE	ANC FEMME ENCEINTE	AUGMENTATION DES ANC (%)
Calcium	900 mg/j	1000 mg/j	11%
Magnésium	360 mg/j	400 mg/j	11%
Fer	16 mg/j	30 mg/j	88%
Zinc	10 mg/j	14 mg/j	40%
Iode	150 µg/j	200 µg/j	33%
Sélénium	50 µg/j	60 µg/j	20%
Cuivre	1,5 mg/j	2 mg/j	33%
Fluor	2 mg/j	2 mg/j	0%

De façon naturelle et spontanée, l'organisme de la femme enceinte s'adapte aux modes alimentaires habituels, et ce, dès le début de la grossesse, afin d'optimiser l'utilisation des

nutriments, vitamines et minéraux de l'alimentation. Cependant, face à certaines carences nutritionnelles, ces adaptations risquent de s'avérer insuffisantes ou de ne pas s'opérer, ce qui peut se répercuter sur le déroulement de la grossesse. Il apparaît donc primordial d'avoir des apports énergétiques et nutritionnels suffisants pour mener une grossesse dans les meilleures conditions possibles.

Les exigences alimentaires varient selon les stades de la grossesse car ces derniers ne sont pas équivalents. D'une manière générale, on considère que durant les quatre premiers mois de la grossesse, il y a mise en réserve par l'organisme maternel de nutriments constructeurs et énergétiques. Le poids de l'embryon augmente donc peu, mais une restriction alimentaire comporte néanmoins des risques réels pour le fœtus. Puis, à partir du cinquième mois de grossesse, le fœtus se nourrit des aliments que la mère absorbe ainsi que des stocks qu'elle a constitués. Pendant cette seconde période, c'est la croissance fœtale qui peut alors être perturbée, 95% du gain de poids ayant lieu dans les vingt dernières semaines de grossesse [32].

1- Les risques pour la femme enceinte

→ Le calcium

Le calcium joue divers rôles dans le bon déroulement de la grossesse. Son mode d'action se situe tout d'abord au niveau de la cellule musculaire. Un apport calcique suffisant réduirait jusqu'à 70% les risques d'hypertension artérielle gravidique et de pré-éclampsie, car l'augmentation de la calcémie inhibe la libération de parathormone et abaisse le calcium intracellulaire. Ceci a pour conséquence de réduire la réactivité de la couche musculaire de la paroi artérielle.

Du fait de cette action du calcium sur la contraction musculaire, un déficit d'apport calcique contribue à l'apparition des crampes et fatigues musculaires, voire des crises de tétanie, chez 5 à 30% des femmes enceintes au cours des derniers mois de grossesse.

Le calcium est aussi primordial au niveau du métabolisme osseux. Le turnover calcique, augmenté dès le début de la grossesse, diminue après l'accouchement (ou à l'arrêt de la lactation) tandis que l'absorption intestinale du calcium reste élevée. La densité osseuse de la mère qui s'était abaissée pendant la grossesse va donc se normaliser progressivement après l'accouchement. Les apports en calcium avant la conception et après l'accouchement sont pour cette raison très importants afin d'assurer à long terme le maintien d'une concentration calcique satisfaisante du squelette maternel.

Le calcium consommé pendant la grossesse contribue quant à lui à enrichir le lait que la mère donnera à son nourrisson.

En outre, une étude américaine a montré qu'il y avait deux fois moins de dépression maternelle du post-partum trois mois après l'accouchement chez les femmes ayant eu des apports en calcium suffisants pendant leur grossesse. Cette dépression postnatale touche en France 10 à 15% des femmes qui accouchent. La jeune mère se sent anxieuse, triste et coupable

de ne pas ressentir plus d'intérêt pour son bébé. Ce dernier ne se sent en retour pas en sécurité et peut alors développer des troubles du comportement durables [32] [33].

→ Le magnésium

La déficience magnésique chronique, relativement fréquente chez la femme, particulièrement si elle a longtemps utilisé un contraceptif oral, est tout d'abord facteur, avant la conception :

- de dysménorrhée,
- d'oligospanioménorrhée,
- de moindre fécondité.

Puis, chez la femme enceinte, ce déficit en magnésium perturbe le bon déroulement de la grossesse ainsi que la qualité de la nutrition fœtale. Il existe en effet un transport actif du magnésium par le placenta, qui se traduit par une concentration plus élevée en magnésium dans le sang du cordon ombilical que dans le sang maternel.

Habituellement, le taux plasmatique du magnésium diminue progressivement tout au long de la grossesse et pendant le travail pour atteindre les valeurs les plus basses au dernier trimestre. Il remonte ensuite après l'accouchement. Le magnésium myométrial ne s'abaisse quant à lui qu'en fin de gestation, à partir de la 37ème semaine.

Ce déficit magnésique se traduit particulièrement par l'apparition des crampes musculaires au niveau des jambes rapportées chez 5 à 30% des femmes enceintes, en particulier la nuit et au cours du dernier trimestre de grossesse. Une augmentation des apports en magnésium lors des trois derniers mois de grossesse diminuerait la fréquence de ces crampes gravidiques.

Au cours de l'accouchement, il existe par ailleurs une corrélation inverse entre l'intensité de la douleur (proportionnelle à l'augmentation des concentrations d'endorphines sériques) et le taux de magnésium intracellulaire des mononucléaires. Ainsi, le stress douloureux ajoute

pendant le travail une déplétion en magnésium à la déficience magnésique gravidique.

Enfin, un apport en magnésium adéquat chez la femme enceinte permet d'améliorer la morbidité maternelle en réduisant :

- les hémorragies de la délivrance,
- les avortements spontanés,
- le risque de prématurité [32] [33] [35].

→ Le fer

Chez la femme enceinte, les signes d'un déficit en fer apparaissent surtout en fin de grossesse et peuvent alors entraîner :

- une anémie se déclarant au cours de la grossesse et/ou après l'accouchement,
- une fatigabilité,
- une diminution des capacités physiques,
- une moindre résistance aux infections due à une baisse de l'activité cytotoxique des macrophages et de la prolifération des lymphocytes T,
- une tolérance médiocre aux hémorragies de la délivrance et aux interventions chirurgicales,
- un recours plus fréquent aux transfusions sanguines [32] [33].

→ Le zinc

Les complications liées à une carence en zinc concernent elles aussi la mère, chez qui l'on a pu observer :

- une diminution de la fertilité maternelle,
- une baisse de l'immunité et donc une susceptibilité accrue aux infections,
- une hypertension artérielle gravidique,

- une augmentation de la fréquence des pré-éclampsies avec risque de mortalité maternelle,
- une acuité gustative anormale,
- des troubles de la vision,
- une sécheresse cutanée et un retard à la cicatrisation,
- des grossesses prolongées,
- une augmentation de la durée du travail lors de l'accouchement,
- un risque hémorragique accru lors de l'accouchement.

Ces carences en zinc se rencontrent surtout dans certaines circonstances telles que :

- les régimes hypocaloriques, végétariens ou végétaliens,
- une alimentation riche en phytates,
- une supplémentation en fer du fait de la compétition qui existe lors de l'absorption intestinale du fer et du zinc,
- une affection intestinale comme la maladie de Crohn [9] [11] [30] [31] [32] [43].

→ L'iode

La grossesse contribue à l'apparition ou à l'aggravation chez la mère des situations de déficiences faibles à modérées de la glande thyroïde. Ces perturbations de la fonction thyroïdienne augmentent alors le risque de survenue d'une hypothyroïdie ou d'un goitre [23] [33] [40].

→ Le sélénium

L'incidence sur la conception de la diminution du taux de sélénium sérique chez la femme n'a pas clairement été établie jusqu'à présent, bien que des concentrations basses en sélénium aient été corrélées à une augmentation du risque d'avortement spontané [11].

→ **Le cuivre**

La carence maternelle en cuivre peut tout d'abord perturber l'embryogenèse en diminuant l'efficacité de l'implantation de l'œuf dans l'utérus et le développement des blastocystes, conduisant rapidement à la mort de l'embryon et à un avortement (ou fausse couche).

Il a par ailleurs été démontré une association entre la faible concentration plasmatique en cuivre chez la mère et le risque de rupture prématurée des membranes [6] [11].

→ **Le fluor**

Aucune étude ne tend à montrer que le risque de survenue de carie chez la femme augmente avec la grossesse.

2- Les risques pour le fœtus

→ Le calcium

Avant la naissance à terme, le fœtus accumule près de 30 g de calcium, essentiellement en fin de grossesse (20 g au cours du troisième trimestre). Pour cela sont augmentés chez la femme enceinte l'absorption intestinale du calcium, son excrétion urinaire ainsi que le turnover osseux lié à une accélération concomitante de la résorption et de la formation osseuse, et ce, dès le début de la grossesse. Ainsi, le calcium du squelette maternel est mis à la disposition du fœtus afin d'en assurer la croissance. Cependant, la mobilisation de ce calcium maternel au profit du fœtus semble peu influencée par les apports calciques, et ces adaptations physiologiques chez la mère suffisent à couvrir les besoins du fœtus.

Le calcium est en effet indispensable pour l'élaboration du squelette et des dents du fœtus. Mais les principales conséquences sur le fœtus d'un déficit en calcium s'observent au niveau tensionnel. Le calcium permet de réduire les troubles tensionnels de la femme enceinte qui sont nuisibles à la transmission efficace des nutriments entre la mère et le fœtus. Ces perturbations sont alors responsables de troubles menaçant l'évolution de la grossesse et peuvent conduire à un accouchement prématuré [32][33].

→ Le magnésium

Le nouveau-né à terme contient environ 1 g de magnésium.

Chez la femme enceinte, la déficience magnésique joue un rôle dans le déroulement de la grossesse comme dans la qualité de la nutrition fœtale. Face à un apport en magnésium usuel insuffisant, l'organisme peut développer comme réaction compensatrice une réduction de la magnésurie, mais celle-ci ne s'observe pas constamment.

La déficience magnésique maternelle induit une augmentation du risque d'avortement, une insuffisance de développement du fœtus (hypotrophie fœtale) ainsi qu'une prématurité plus fréquente [32] [33].

→ Le fer

La chute des réserves en fer est fréquente chez la femme ayant eu plusieurs grossesses, notamment rapprochées (le temps de recharge en fer est alors diminué), et chez la femme enceinte de milieu socio-économique défavorisé.

Néanmoins, il existe des mécanismes d'adaptation chez la femme enceinte qui permettent à l'organisme de mieux utiliser les minéraux issus de l'alimentation, particulièrement pour le fer. L'absorption intestinale de ce dernier augmente en effet tout au long de la grossesse pour atteindre au cours du troisième trimestre des valeurs 3 à 6 fois plus élevées qu'en début de grossesse. A noter que cette augmentation des capacités d'absorption concerne aussi bien le fer héminique que le fer d'origine minérale. Des apports protéiniques adéquats permettent en outre une meilleure couverture des besoins en fer.

Lorsque la carence martiale apparaît précocement dans la grossesse ou bien lorsqu'elle est préexistante, les risques pour le fœtus sont d'autant plus sévères :

- avortement spontané,
- risque de prématurité multiplié par 2,5,
- risque d'hypotrophie fœtale multiplié par 3,
- mortalité fœtale ou néonatale.

En revanche, une anémie découverte après 28 semaines de grossesse semble dépourvue de conséquences néfastes pour le fœtus [19] [32] [33].

→ Le zinc

Le zinc est un oligo-élément indispensable à l'intégrité de nombreuses enzymes, notamment des ARN- et ADN-polymérases, et joue un rôle particulièrement important durant les périodes de division cellulaire rapide et de croissance. Les besoins en zinc augmentent donc aussi pendant la grossesse.

La zincémie maternelle diminue de façon constante au cours de la grossesse du fait de l'hémodilution, des besoins du fœtus et de la modification de l'état endocrine. Cette diminution peut être aggravée par l'anorexie et les vomissements qui ne sont pas rares en début de grossesse.

Le fœtus étant très sensible à la baisse des apports, celle-ci se traduit presque immédiatement par une carence, qui entraîne un arrêt rapide de la croissance fœtale et de la division cellulaire. Les signes cliniques qui apparaissent sont plus ou moins sévères :

- apoptose des cellules embryonnaires et avortement spontané,
- retard de croissance fœtale,
- malformations congénitales atteignant surtout le système nerveux central et le squelette (notamment un défaut de fermeture du tube neural appelé spina bifida),
- des anomalies du système immunitaire (par perturbation du développement et du rôle des lymphocytes T) [9] [11] [32] [33].

→ L'iode

L'ETA (European Thyroïd Association) a classé la France parmi les pays où il existe au niveau régional ou national un problème de goitre endémique.

La grossesse contribue à l'apparition ou à l'aggravation des situations de déficiences faibles à modérées. Les carences sévères restent quant à elles exceptionnelles. La carence maternelle en iode durant la grossesse conduit à une hypothyroïdie fœtale et néonatale, se traduisant cliniquement par une hyperplasie thyroïdienne plus ou moins importante pouvant mener à un goitre. Les hormones thyroïdiennes sont en effet essentielles au développement normal et à la maturation du cerveau. Cette hyperplasie thyroïdienne s'accompagne d'un retard mental important connu depuis longtemps sous le nom de crétinisme. Cette pathologie constitue d'ailleurs un problème de santé publique car c'est une des premières causes de retard mental évitable dans le monde, d'où les mesures prises pour augmenter les apports quotidiens en iode, en particulier via le sel de table enrichi en iode.

Le tableau clinique du crétinisme est plus ou moins sévère et dépend du moment de la grossesse auquel le déficit congénital en iode se développe. Lorsqu'il se manifeste tard dans la grossesse, les troubles neurologiques et morphologiques sont moins sévères que lorsqu'il survient au début de la grossesse. Les signes cliniques d'une carence iodée chez le fœtus sont variés :

- un avortement spontané dû à une asphyxie du fœtus par compression trachéale par un goitre important,
- un retard de développement cérébral,
- une hypertonie, une rigidité et une spasticité musculaire,
- une paralysie musculaire (diplégie, paraplégie ou tétraplégie),
- une surdité,
- un nystagmus,
- un strabisme,
- une hypothyroïdie accompagnée ou non d'un goitre,
- une mortalité périnatale augmentée.

A noter que l'apport massif d'iode pendant la grossesse peut lui aussi être une cause d'hypothyroïdie fœtale. Ce risque d'hypothyroïdie est d'autant plus important que le poids du fœtus est faible. Une hypothyroïdie par exposition excessive à l'iode doit par exemple être envisagée devant une cardiomégalie fœtale isolée. Parmi les sources d'exposition chronique à

l'iode, on retrouve le plus souvent la prise par la mère de médicaments iodés comme certains expectorants ou antiseptiques locaux [23] [33] [40].

→ Le sélénium

Le sélénium participe à la protection cellulaire vis-à-vis des radicaux libres et du stress oxydant, ainsi qu'au métabolisme énergétique.

Tout d'abord, des concentrations basses en sélénium dans le sang ont été corrélées à une augmentation du risque d'avortement spontané.

D'autre part, un apport insuffisant en sélénium durant la grossesse contribue à l'apparition d'une dystrophie musculaire appelée maladie de Keshan, et qui sera décrite ultérieurement dans la partie consacrée aux risques de la carence en sélénium chez le nouveau-né.

Le sélénium interagit par ailleurs avec l'iode et altère la fonction thyroïdienne. Ainsi, le crétinisme endémique, qui se traduit notamment par un retard mental important, résulterait plus d'un double déficit en iode et en sélénium que de la seule carence en iode [1] [6] [29].

→ Le cuivre

La déficience d'apport maternel en cuivre touche de nombreuses enzymes cupro-dépendantes conduisant à un défaut de production d'ATP, de la peroxydation lipidique ou de l'activation de certaines hormones.

Bien que le taux sérique du cuivre chez la mère augmente tout au long de la grossesse, sa validité en temps qu'indice de statut en cuivre chez le fœtus reste discutable. Néanmoins, un déficit en cuivre pendant la grossesse peut être responsable d'importantes anomalies structurales fœtales, au niveau :

- du squelette,
- des poumons (diminution du réseau d'élastine et de collagène, réduction de la concentration en surfactant pulmonaire)
- des vaisseaux sanguins et du cœur (anomalies des fibres vasculaires).

Il apparaît également des anomalies biochimiques, neurologiques et immunologiques qui persistent après la naissance [6] [11].

→ Le fluor

Le fluor semble dépourvu d'effets néfastes ou tératogènes sur le fœtus en cas de carence.

Néanmoins, une consommation trop importante de fluor au cours de la grossesse peut engendrer une fluorose chez le fœtus. Le fluor en excès constitue un poison pour les ostéoblastes du fœtus en développement et modifie l'équilibre enzymatique et hormonal. Ceci entraîne une altération de la formation des os et des dents et de leur minéralisation (qui débute dès le troisième mois de grossesse pour les dents temporaires) : formation d'os nouveau plus active, calcification inadéquate et développement anormal des chondrocytes. Cependant, les divers signes cliniques de la fluorose n'apparaîtront qu'après la naissance de l'enfant [13].

3- Les risques pour le nouveau-né

→ Le calcium

Le rôle du calcium sur le métabolisme osseux du fœtus puis du nouveau-né est primordial. Cependant, les apports calciques influent peu sur la mobilisation du calcium maternel pendant la grossesse, et celle-ci semble suffire pour couvrir les besoins du fœtus puis du nouveau-né.

En revanche, des apports élevés en calcium favorisent la réduction du risque d'hypertension chez le nourrisson puis l'enfant [32].

→ Le magnésium

Les effets favorables d'un apport adéquat en magnésium sur le nouveau-né se traduisent par :

- un poids de naissance,
- une taille,
- un périmètre crânien,

} tous trois plus élevés.

Mais les conséquences d'un déficit en magnésium pendant la grossesse s'observent également à plus long terme. Ainsi, une déficience gravidique en magnésium pourrait contribuer à l'apparition de certaines formes de spasmophilie.

Le manque de magnésium chez la femme enceinte pourrait également être à l'origine d'une pathologie plus sévère, à savoir une dysthermie parfois létale, du fait de l'altération des mécanismes de transition entre thermogénèse chimique et physique.

Chez le prématuré de faible poids de naissance, le déficit en magnésium peut en outre jouer un rôle dans la survenue de diverses maladies comme :

- le syndrome de détresse respiratoire,
- la dysplasie broncho-pulmonaire,
- l'entérocolite nécrosante,
- certaines rétinopathies.

Enfin, il est important de souligner que tout retard de croissance intra-utérin, comme celui engendré par une carence gravidique en magnésium, peut provoquer des troubles cardio-vasculaires et métaboliques se développant au cours de toute la vie [32].

→ Le fer

Les conséquences à la naissance d'un déficit maternel en fer se traduisent essentiellement par :

- un faible poids de naissance,
- un statut en fer diminué,

ce dernier pouvant engendrer une susceptibilité accrue aux infections et des troubles du comportement, mais ces conséquences semblent controversés [32] [33].

→ Le zinc

Diverses manifestations cliniques plus ou moins sévères d'une carence en zinc peuvent être observées chez le nouveau-né, telles que :

- un faible poids de naissance,
- des dermatoses cutanéo-muqueuses (sécheresse cutanée, retard de cicatrisation…),
- des troubles digestifs [9] [11] [30] [32] [33].

→ L'iode

Le nouveau-né dont la mère a été carencée en iode pendant sa grossesse risque de développer une hypothyroïdie (si elle ne s'est pas déjà déclarée au stade fœtal), plus ou moins sévère et accompagnée ou non d'un goitre [figure 13].

Figure 13: Photo d'un goitre thyroïdien [37]

Par ailleurs, la carence iodée tend à diminuer le poids de naissance du nourrisson du fait du retard de développement statural du fœtus qu'elle a provoquée durant la grossesse.

Le déficit congénital en iode se manifeste enfin chez le nourrisson par un retard mental, appelé crétinisme, de gravité variable en fonction du stade de la grossesse au cours duquel la carence en iode est survenue. Les différents signes cliniques du crétinisme chez le nouveau-né sont les mêmes que ceux qui ont été décrits chez le fœtus [19] [23] [40].

→ Le sélénium

Un apport insuffisant en sélénium pendant la grossesse contribue à l'apparition de la maladie de Keshan chez le nouveau-né se manifestant par :

- une dystrophie musculaire conduisant à une myopathie périphérique avec diminution du

tonus musculaire et des troubles de la conduction nerveuse,

- une cardiomyopathie nécrosante,
- une détresse respiratoire,
- voire une paralysie ou même la mort [6] [29] [43].

→ Le cuivre

Les conséquences d'un déficit en cuivre chez le nouveau- né sont les mêmes que les anomalies structurales, biochimiques, neurologiques et immunologiques, apparues chez le fœtus pendant la grossesse [6].

→ Le fluor

La minéralisation des dents de lait des nourrissons débutant dès le deuxième trimestre de grossesse, la question de l'action préventive, pour ces dents temporaires, de l'administration de fluor à la femme enceinte s'est posée.

De nombreuses études conduisent à prouver que :

- la fréquence des caries dentaires est plus faible chez les enfants dont la mère a pris du fluor pendant sa grossesse, en comparaison avec les enfants nés de mères qui n'en ont pas pris,
- le fluor administré à l'enfant après la naissance (fluoration de l'eau, supplémentation…) donne une moins bonne prévention que celui administré avant la naissance à sa mère pendant sa grossesse,
- le fluor administré au cours de la grossesse apporte une teneur en fluor chez l'enfant supérieure au fluor administré à la mère avant sa grossesse (fluor mis en réserve par la mère).

Tout cela constitue donc des arguments en faveur de l'administration de fluor à la femme

enceinte, dès le troisième mois de grossesse, mais ces études sont controversées et la preuve que cette supplémentation soit réellement bénéfique n'a pas encore été apportée. L'incorporation des fluorures lors de la minéralisation des dents n'est en effet pas stable, en raison des échanges ioniques qui s'instaurent dès l'éruption dentaire. En revanche, l'efficacité de la prévention des caries par l'administration de fluor dès la naissance et jusqu'à l'adolescence est parfaitement étayée et recommandée.

Cependant, une consommation trop importante de fluor peut être néfaste et induire une fluorose dentaire chez le nourrisson, c'est-à-dire un aspect tacheté de l'émail des dents de lait, et osseuse. Celle-ci se manifeste alors par des déformations importantes des jambes dès que l'enfant commence à marcher :

- genoux cagneux,
- genu valgum (jambes arquées),
- tibias en lames de sabre [13] [33].

CONCLUSION

Malgré leur présence en très faible quantité dans l'organisme, les minéraux (macro- et oligo-éléments) ont une importance primordiale dans les processus biologiques. Ils jouent très souvent le rôle de catalyseurs enzymatiques ou hormonaux dans de multiples réactions biochimiques de l'organisme. Certains sont inclus dans des structures moléculaires (protéines, os…) ou bien s'avèrent nécessaires à leur stabilisation (acides nucléiques, protéines…). Tous ces rôles permettent d'affirmer que ces minéraux sont des éléments indispensables au maintien en bonne santé et à l'équilibre de l'organisme.

Une alimentation variée et équilibrée suffit normalement à couvrir les besoins de l'organisme en minéraux. Cependant, dans certaines circonstances particulières, ces besoins et donc les apports nutritionnels recommandés augmentent. C'est le cas chez la femme enceinte, chez laquelle l'alimentation doit permettre d'assurer le bon déroulement de sa grossesse et la croissance de son fœtus. Malgré une certaine capacité d'adaptation de l'organisme maternel (notamment à l'amélioration de l'absorption ou la mise en réserves des minéraux) pour faire face à ces nouvelles exigences nutritionnelles, des situations de déficiences ou de carences minérales peuvent apparaître. Leurs conséquences s'observent à la fois chez la femme enceinte et chez le fœtus, pendant la grossesse, mais retentissent également sur le nouveau-né et la mère après l'accouchement.

Des conseils nutritionnels adaptés permettront à la femme enceinte d'orienter ses choix vers des aliments riches en minéraux indispensables à son bien-être et à la préservation de ses réserves, ainsi qu'à la croissance et à la bonne santé de son fœtus.

Soulignons enfin l'importance de l'état nutritionnel de la femme au moment ou elle débute sa grossesse. Si les réserves minérales de la future mère sont faibles, celles-ci s'épuiseront d'autant plus rapidement. Cela a très bien été mis en évidence pour le statut en fer notamment. D'où la priorité à donner à la consultation prénatale et au suivi médical régulier de la femme enceinte. Si l'alimentation ne suffit pas à couvrir les besoins en minéraux, le médecin sera alors le seul habilité à instaurer une supplémentation médicamenteuse.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Teneur des aliments en calcium

ANNEXE 2 : Teneur des aliments en magnésium

ANNEXE 3 : Teneur des aliments en fer

ANNEXE 4 : Teneur des aliments en zinc

ANNEXE 5 : Teneur des aliments en iode

ANNEXE 6 : Teneur des aliments en sélénium

ANNEXE 7 : Teneur des aliments en cuivre

ANNEXE 8 : Teneur des aliments en fluor.

ANNEXE 1 : Teneur des aliments en calcium

(en mg pour 100 g d'aliment ou 100 mL) [12]

> 100 mg	50 mg < et < 100 mg	< 50 mg
parmesan : 1300	cacao en poudre : 100	eau Contrex© : 46
emmental : 1100	moules : 100	choucroute cuite : 35
gruyère : 1000	petit suisse : 93	agrumes : 30 à 40
cantal, Hollande : 780	abricots secs, noix : 80	bananes : 25
roquefort : 700 à 750	endives : 80	pâtes, pain blanc : 20
bleu : 500	cacahuètes, dattes : 70	raisin : 18
camembert : 385	légumes : 40 à 60	poissons : 10 à 50
amandes : 250	eau Vittel© : 55	viandes : 10
fromage blanc : 160	eau Hépar© : 55	eau Volvic© : 0,9
lait, yaourt : 125 à 140	pain complet : 50	

ANNEXE 2 : Teneur des aliments en magnésium

(en mg pour 100 g d'aliment ou 100 mL) [12]

> 100 mg	50 mg < et < 100 mg	< 50 mg
cacao en poudre : 400 à 470	lentilles : 90	confiture : 4 à 40
bigorneaux : 400 à 470	figues, dattes : 70 à 80	lait : 13
céréales : 340 à 370	épinards cuits : 60	brugnon : 12
café soluble : 250 à 300	crabe, crevettes : 50	eau Badoit© : 10 à 11
sel : 250 à 300	noix de coco : 50	eau Contrex© : 10
germe de blé : 250 à 300	avocat : 50	miel : 3
café moulu : 200 à 230	banane : 35	maïzena : 2
andouillette : 200 à 230		beurre : 2
blé, cacahuètes : 150 à 180		sucre : 0
noix, riz complet : 135		

ANNEXE 3 : Teneur des aliments en fer

(en mg pour 100 g d'aliment ou 100 mL) [12]

> 5 mg	1 mg < et < 5 mg	< 1 mg
♦ > 10 mg	bœuf : 2,5	poisson
pigeon, lièvre	autres viandes : 1 à 2	pain
boudin	charcuterie	légumes verts
levure alimentaire	œuf	fruits frais
cacao en poudre sans sucre	cresson, épinards, persil	lait
♦ 5 mg < et <10 mg	fruits secs oléagineux	
foie de bœuf, abats	chocolat	
légumes secs		
huîtres, moules		
germe de blé		
farine de soja		

ANNEXE 4 : Teneur des aliments en zinc

(en mg pour 100 g d'aliment ou 100 mL) [12]

> 5 mg	1 mg < et < 5 mg	< 0,5 mg
coquillages : 26	jaune d'œuf : 4	lait : 0,5
huîtres : 20	foie : 4	épinards, salade : 0,5
cheval : 6	veau : 3,5	pomme de terre : 0,3
pain complet : 5	légumes secs : 2 à 5	légumes frais : 0,1 à 0,2
	volailles, porc : 2,5	fruits frais : 0,1 à 0,2
	escargots : 2,5	
	rognons : 2,5	
	crustacés : 2	
	agneau, mouton : 2	
	pain blanc : 2	

ANNEXE 5 : Teneur des aliments en iode

(en µg pour 100 g d'aliment ou 100 mL) [3]

> 5 µg	1 µg < et < 5 µg	< 1 µg
algues : 4500 poissons (marins) : 84 mollusques (moules) : 80 œufs : 48 lait : 12	viande : 5 céréales : 4,7 poissons (eau douce) : 3 légumineuses : 3 légumes verts : 2,9 fruits : 1,8 eaux de boisson (dont minérales) : 1,5	matières grasses (huiles, beurre) : traces sucre (saccharose) : traces sel de table (sel fin) enrichi en iode : 12 * sel de cuisine (gros sel) enrichi en iode : 10 * sel de table ou de cuisine non enrichi : < 1 *

* en µg par gramme de sel

ANNEXE 6 : Teneur des aliments en sélénium

(en µg pour 100 g d'aliment ou 100 mL) [12]

> 100 µg	**50 µg < et < 100 µg**	**< 50 µg**
cèpes : 1900	porc : 100	♦ **20 µg < et < 50 µg**
bolets : 1393	thon : 100	pain de seigle : 40
moules : 290 à 360	pain complet : 100	riz cuit : 30
saumon fumé : 244	spaghettis : 100	♦ **3 µg < et < 20 µg**
crevettes : 230	bœuf, veau : 80 à 85	crème fraîche, beurre
huile d'olive : 212	huîtres : 80	camembert, gruyère
merlu : 188	pain blanc : 80	raisin, jus d'orange
muesli : 177	raisins secs : 80	haricots verts
lapin : 165	jambon : 65	miel
sardines à l'huile : 132		orange
		♦ **< 3 µg**
		yaourts
		autres fruits et légumes

ANNEXE 7 : Teneur des aliments en cuivre

(en mg pour 100 g d'aliment ou 100 mL) [12]

> 1 mg	0.5 mg < et < 1 mg	< 0,5 mg
foie de veau : 15	♦ = 1 mg	pain complet : 0,4
foie de mouton : 15	crabe, crevettes	agneau, canard : 0,4
coquilles Saint-Jacques : 10	noix, noisettes	oie, porc, poulet : 0,3
huîtres : 4	fèves, haricots secs	légumes verts : 0,05 à 0,3
cacao : 3,5	pain d'épice, poivre	fruits : 0,05 à 0,3
moules : 3,2	♦ = 0,6 mg	pain blanc : 0,1
foie de bœuf : 2	pois secs, lentilles	bœuf, mouton : 0,05
écrevisses, homard : 2	champignons	lait, laitages
germe de blé : 1,3	cresson	fromages
	flocons d'avoine	
	châtaignes	
	cheval	

ANNEXE 8 : Teneur des aliments en fluor

(en mg pour 100 g d'aliment ou 100 mL) [5]

> 5 mg	1 mg < et < 5 mg	< 1 mg
thé : 120 à 190	mouton : 3,5	porc : 0,8
saumon : 19,3	œufs : 1,5 à 3,4	bière
eau Vichy Saint-Yorre© : 8,5	choux : 1,2 à 3	lait
épinards : 1 à 8	tomate : 1 à 2,4	vin
carottes : 1 à 8	eau Vals© : 2,2	
noix : 7,8	pomme : 2	
pommes de terre : 2,7 à 7	bœuf : 1,2 à 2	
salade : 5,6 à 6,7	fromage : 1,6	
eau Régina© : 5,8	beurre : 1,5	
eau Vichy Célestins© : 5,4	miel : 1,3	

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Voie de transport transcellulaire du calcium dans l'intestin……..…..19

Figure 2 : Voie de transport paracellulaire du calcium dans l'intestin……..…..19

Figure 3 : Régulation du métabolisme phosphocalcique…….....23

Figure 4 : Action du calcium dans la contraction musculaire…….….28

Figure 5 : Métabolisme du fer…….….53

Figure 6 : Molécule d'hémoglobine…….56

Figure 7 : Mécanismes des lésions biochimiques induites par le stress oxydant et conséquences cellulaires……...…70

Figure 8 : Motif en "doigt de zinc" Cys-Cys…….…..71

Figure 9 : Etape de couplage dans la formation des hormones thyroïdiennes T_3 et T_4…..…..76

Figure 10 : Régulation de la synthèse et de la libération des hormones thyroïdiennes……..78

Figure 11 : Principe de mesure de l'activité de la GPx…….…..89

Figure 12 : Schéma d'une dent……..111

Figure 13 : Photo d'un goitre thyroïdien……129

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Apports nutritionnels conseillés en calcium (en mg/j)…….17

Tableau 2 : Apports nutritionnels conseillés en magnésium (en mg/j)……...……33

Tableau 3 : Apports nutritionnels conseillés en fer (en mg/j)……...……...47

Tableau 4 : Apports nutritionnels conseillés en zinc (en mg/j)……...……61

Tableau 5 : Apports nutritionnels conseillés en iode (en µg/j)……...….74

Tableau 6 : Apports nutritionnels conseillés en sélénium (en µg/j)……85

Tableau 7 : Apports nutritionnels conseillés en cuivre (en mg/j)……....97

Tableau 8 : Apports nutritionnels conseillés en fluor (en mg/j)……106

Tableau 9 : Augmentation des ANC chez la femme enceinte……...114

BIBLIOGRAPHIE

ARTICLES ET OUVRAGES

1- **ASHWORTH C.J., ANTIPATIS C.** (2001), Micronutrient programming of development throughout gestation, *Reproduction ;* 122 : 527-535.

2- **BARD J-M.** (2001-2002), Cours de biochimie clinique : thyroïde et hormones de la corticosurrénale – cours de 4ème année.

3- **BASDEVANT A., LAVILLE M., LEREBOURS E.** (2001), Traité de nutrition clinique de l'adulte, *Médecine-Sciences Flammarion ;* 551-555.

4- **BERNARD S.** (1985), Révision accélérée en biochimie clinique - deuxième édition, *Maloine éditeurs ;* 221.

5- **CHAVAUX P.** (2003), La nutrithérapie de A à Z, *Marabout ;* 78.

6- **M. de L. COSTELLO A., OSRIN D.** (2003), Micronutrient status during pregnancy and outcomes for newborn infants in developing countries, *J. Nutr. ;* 133 : 1757-1764.

7- **DOROSZ P.** (2003), Guide pratique des médicaments – 23ème édition, *Maloine éditeurs ;* 1686-1713.

8- **DURLACH J., BARA M.** (2000), Le magnésium en biologie et en médecine, *Editions médicales internationales ;* 1-44.

9- **FAVIER A., ARNAUD J., FAURE H.** (1987), Le zinc en médecine et en biologie, *Editions médicales internationales ;* 5-178.

10- HERCBERG S. (1988), La carence en fer en nutrition humaine, *Editions médicales internationales ;* 9-52.

11- KEEN C.L., CLEGG M.S., HANNA L.A., LANOUE L., ROGERS J.M., DASTON G.P., OTEIZA P., URIU-ADAMS J.Y. (2003), The plausibility of micronutrient deficiences being a significant contributing factor to the occurrence of pregnancy complications, *J. Nutr. ;* 133 : 1597-1605.

12- LALAU J.D., PAWLAK S., VILFROY M. (1996), *Cah. Nut. Diet. ;* 31 ; 5 : 313-320.

13- LEDERER J. (1993), Le fluor et le molybdène, *Maloine éditeurs ;* 13-164.

14- LEGER A. (1998), Pathologie thyroïdienne – diagnostic et traitement, *Médecine-Sciences Flammarion ;* 1-30.

15- MOREAU P. (1993), La micronutrition clinique en biologie et en pratique clinique, *Editions médicales internationales ;* 67-87, 100-107, 113-123.

16- MURRAY R.K., GRANNER D.K., MAYES P.A., RODWELL V.W. (1999), Harper biochimie, *McGraw-Hill ;* 461-462, 555.

17- MYARA J. (2001-2002), Capacité de gérontologie francilienne – cours de 1ère année.

18- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (1997), Aspects sanitaires et nutritionnels des oligo-éléments et des éléments en traces, *Editions OMS ;* 49-139, 189-195.

19- PICCIANO M-F. (2003), Pregnancy and lactation : physiological adjustments, nutritional requirements and the role of dietary supplements, *J. Nutr. ;* 133 : 1997-2002.

20- PILARDEAU P. (1995), Biochimie et nutrition des activités physiques et sportives –

tome 2, *Editions Masson ;* 47-61, 319-361, 365-376, 442-448.

21- PINEAU A., GUILLARD O. (2001), Techniques d'analyse des oligo-éléments chez l'homme – volume 2, *Editions médicales internationales ;* 85-96, 115-123.

22- RICHARD D., VALET P. (1994), Le calcium dans l'organisme, *Editions Nathan ;* 1-128.

23- RICOUR C., GHISOLFI J., PUTET G., GOULET O. (1993), Traité de nutrition pédiatrique, *Maloine éditeurs ;* 213, 224-227.

24- SIMONOFF M., SIMONOFF G. (1991), Le sélénium et la vie, *Editions Masson ;* 33-125.

25- ZAZZO J.F. (1993), Oligo-éléments, vitamines et immunité, *Nutr. Clin. Métabol. ;* 7 : 121-9.

SITES INTERNET

26- gdemeyer.free.fr : forum de discussion autour de la dentisterie.

27- lbso.ujf-grenoble.fr : site du pôle santé de Grenoble : Université Joseph Fournier et laboratoire de biologie du stress oxydant.

28- www.affe.asso.fr : site de l'Association française des femmes enceintes : conseils pratiques aux femmes enceintes.

29- www.biogassendi.com : site du laboratoire Biogassendi présentant ses produits et des articles sur les vitamines et les minéraux.

30- www.caducee.net : réseau et système d'information santé au service des professionnels : actualités médicales et articles en ligne.

31- www.centre-evian.com : site d'information sur l'eau et la santé, dossiers scientifiques.

32- www.cerin.org : site du Centre de recherche et d'informations nutritionnelles.

33- www.cngof.asso.fr : site du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français : publications, services, informations et recommandations aux patientes.

34- www.futura-sciences.com : site d'actualités scientifiques classées par disciplines : dossiers, espace questions-réponses.

35- www.gyneweb.fr : site d'informations médicales relatif à la gynécologie, à la grossesse, à la sexualité, à la pédiatrie…

36- www.humans.be : site répertoriant divers articles et dossiers scientifiques.

37- www.labcatal.com : site du laboratoire Labcatal, spécialisé en oligo-thérapie, présentant ses produits et des articles sur les oligo-éléments.

38- www.lps.ens.fr : site du laboratoire de physique statistique de l'Ecole Normale Supérieure : organisation et activités du laboratoire.

39- www.med.univ-tours.fr : site de l'Université de médecine de Tours : cours en ligne.

40- www.orpha.net : site d'informations sur les maladies rares et les médicaments orphelins.

41- www.pharmacorama.com : site de pharmacologie et de guide de l'usage des médicaments.

42- www.univ-st-etienne : site de l'Université de santé de Saint-Etienne : cours et articles en ligne.

43- www.world-medical-clinic.com : site de conseil médical en ligne : articles, fiches-conseils…

UNIVERSITE DE NANTES — Année de la Soutenance
FACULTE DE PHARMACIE — 2005

Nom – Prénom : GRANDJEAN Sophie France Claude

Titre de la Thèse : Minéraux et grossesse

Résumé de la Thèse :

Les minéraux (macro- et oligo-éléments) sont des éléments indispensables au bon fonctionnement de l'organisme, au même titre que les glucides, les protéines, les lipides, les acides nucléiques ou les vitamines. Ils interviennent en effet dans de très nombreux processus biologiques, soit comme constituants moléculaires (protéines, os…), soit comme biocatalyseurs enzymatiques ou hormonaux. Une alimentation variée et équilibrée permet de couvrir les besoins en minéraux, mais certaines situations comme la grossesse demandent des apports plus importants. En cas de déficience ou de carence minérales chez la femme enceinte, le bon déroulement de la grossesse, la croissance fœtale et la bonne santé de la mère et de l'enfant peuvent être compromis. Des conseils nutritionnels adaptés et un suivi médical régulier permettent d'éviter l'apparition de ces déficiences. Néanmoins, si cela s'avère nécessaire, l'instauration d'une supplémentation médicamenteuse par un médecin est possible.

MOTS CLES : Grossesse, Minéraux, Apports Nutritionnels Conseillés, Carence.

JURY

PRESIDENT : **M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie**
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : **Mme Edith BIGOT-CORBEL, Maître de Conférence de Biochimie**
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Anne-Marie TU-XUAN, Pharmacien
14, allée des Tanneurs – 44000 NANTES

Adresse de l'auteur : 8 ter, rue Marcelin BERTHELOT – 85000 LA ROCHE SUR YON.