

I

**Données biologiques
et physiologiques**

Introduction

Les aliments apportent trois nutriments, quantitativement les plus importants, qui sont les protéines, les glucides et les lipides. Ces nutriments sont essentiels pour deux raisons: ils répondent à un besoin énergétique pour le fonctionnement métabolique de base ou stimulé lors d'activités particulières; ils répondent également à des besoins spécifiques exprimés aux niveaux tissulaire, cellulaire et moléculaire. Les aliments apportent également les vitamines (pseudo-hormones, coenzymes, antioxydants...) et les minéraux indispensables au métabolisme.

Les apports alimentaires doivent donc équilibrer les besoins énergétiques et maintenir constant le niveau des réserves. La faim et la satiété sont les états de motivation qui modulent la prise alimentaire. En plus des variables physiologiques, on peut donc également parler de variables comportementales (appétits spécifiques, préférences alimentaires) qui interviennent dans le contrôle de la prise alimentaire. Le comportement alimentaire répond ainsi à des processus complexes faisant intervenir de nombreux mécanismes neurobiologiques. Confronté à un déficit alimentaire, l'organisme s'adapterait en met tant en veilleuse des fonctions énergétiques coûteuses comme celles concernant le système de défense immunitaire pour préserver le métabolisme du système nerveux central. Nous savons, par ailleurs, que toute carence nutritionnelle entraîne un déficit immunitaire et que toute réaction immunitaire forte ou prolongée s'accompagne d'hypercatabolisme et de dénutrition.

Si une carence se définit comme un apport inférieur au besoin, il faut savoir que le besoin peut varier selon l'âge, l'activité et le contexte environnemental. C'est à partir de ce besoin que l'on définit l'apport conseillé (ANC) pour une population donnée.

En France, les carences en vitamines ne sont pas, la plupart du temps, des carences d'apport mais sont surtout dues à des malabsorptions. Il est donc important de définir des groupes à risque de carences vitaminiques dans la population.

Selon l'enquête SU.VI.MAX, plus de 10 % des adultes citadins français présenteraient une carence en vitamine D. Une étude américaine rapporte que plus de 50 % des patients hospitalisés (âge moyen 62 ans) ont une carence. Une supplémentation chez les femmes enceintes peut se justifier après un bilan biologique. Depuis 1963, une circulaire de la Direction générale de la Santé (DOS) recommande pour les enfants d'âge préscolaire une supplémentation en vitamine D.

Des travaux ont montré que les femmes âgées vivant en institution présentent des carences en vitamine D et en calcium et qu'une supplémentation pouvait

réduire le risque de fracture. Cette supplémentation pourrait être également bénéfique, selon certaines études, pour les hommes et les femmes vivant à domicile.

En règle générale, l'alimentation couvre les besoins en vitamine du groupe B et en vitamine C et E. La supplémentation en acide folique n'est conseillée à l'heure actuelle que chez les femmes enceintes ayant eu un enfant présentant une anomalie de fermeture du tube neural et chez les femmes traitées par anticonvulsivant ou souffrant de malabsorption. Cependant, l'académie américaine de pédiatrie vient récemment de décider de recommander chez toutes les femmes enceintes une dose quotidienne de 400,ug d'acide folique.

Les femmes en âge de procréer sont particulièrement touchées par le déficit en fer. Près de 23 % d'entre elles, d'après l'étude EPIFER en France, ont une carence et 4,4 % présentent une anémie ferriprive. Les menstruations apparaissent comme le facteur majeur en particulier pour les femmes qui utilisent un stérilet comme moyen contraceptif. Chez les femmes ménopausées, seules 5 % présentent une déplétion des réserves et moins de 1% une anémie ferriprive. Concernant les femmes enceintes, les dernières recommandations sont de supplémenter en fer à partir du deuxième trimestre de gestation les femmes à risque: adolescentes, grossesses rapprochées, femmes issues de mi lieux défavorisés. Une alimentation riche en fer doit couvrir, dans la majorité des cas, les besoins de la femme enceinte et du fœtus.

Chez l'enfant, pendant les deux premières années de la vie, les besoins en fer sont importants. Il faut donc un apport régulier par l'alimentation. Ainsi, l'enfant nourri au lait artificiel doit bénéficier de laits supplémentés en fer. La législation française prévoit une supplémentation en fer aboutissant à des concentrations variant de 5 à 14 mg/l de lait reconstitué. Une étude réalisée dans les centres de bilan de santé de Paris et de sa région révèle que cette carence qui concernait 22 % des enfants de 10 mois en 1981 ne concerne plus que 3,5 % des enfants en 1993. Mais une enquête dans ces mêmes centres a montré que le pic de carence martiale s'est déplacé de la première année vers la deuxième année. Les enfants atteints d'anémie ferriprive à l'âge de 2 ans sont 13,3 %. Ceci s'expliquerait par une baisse sensible, à cet âge, de la consommation de lait.

Le calcium est indispensable à la croissance osseuse. En France, il est recommandé que la femme enceinte ait des apports calciques alimentaires de l'ordre de 1 000 à 1 200 mg/j pour subvenir aux besoins du fœtus. Durant l'allaitement, on observe une diminution temporaire de la densité osseuse. Une supplémentation calcique peut-elle minimiser la perte osseuse ? Des études réalisées aux Etats-Unis sembleraient indiquer qu'une supplémentation calcique de 1 g/j chez les femmes ayant un apport faible ou modéré n'a aucun effet sur la concentration de calcium dans le lait et ne modifie pas les variations de 4 densité osseuse durant l'allaitement et le sevrage.

Les enfants prématurés ou de faible poids à la naissance nécessitent une attention particulière. Des laits enrichis en acides gras polyinsaturés à chaîne longue des familles n-6 et n-3 sont proposés en France. Les études expérimentales ont montré que ces acides gras jouent un rôle dans le développement de l'enfant.

La supplémentation vitaminique à titre préventif chez l'adulte fait l'objet de plusieurs études en Europe et aux Etats-Unis. En France, l'objectif de l'étude SU.VI.MAX est de montrer si une supplémentation en vitamines et en minéraux antioxydants à doses nutritionnelles est susceptible de réduire la mortalité et l'incidence de grandes pathologies comme le cancer, les maladies cardiovasculaires, les infections. De même, les mesures diététiques incluant des apports en calcium, potassium et magnésium ont été proposées ces dernières années pour prévenir l'hypertension artérielle. On sait que la prise de vitamine B9 (acide folique) permet de diminuer le taux d'homocystéine dans le sang mais il reste à démontrer que cette supplémentation diminue la fréquence des maladies cardiovasculaires. L'enjeu est d'importance compte tenu de la fréquence de telles maladies et justifie l'intérêt apporté à ce sujet. Cependant, aujourd'hui, à la lumière des premiers résultats recueillis, le niveau de preuve de l'efficacité de ces supplémentations demeure faible et n'autorise pas à proposer une supplémentation systématique. Certaines études montrent que non seulement la supplémentation n'apporte aucun bénéfice mais qu'elle pourrait même avoir des effets négatifs. Concernant les vitamines, il n'y a donc pas aujourd'hui d'attitude consensuelle.

L'attitude américaine considère les vitamines comme des suppléments nutritionnels sans limites de sécurité de doses. L'attitude européenne tend à définir une limite de sécurité d'emploi des vitamines et à établir une dose journalière acceptable. D'une façon générale, on ne peut pas faire une extrapolation sur l'intérêt d'une supplémentation chez l'homme sain à partir du rôle biochimique d'une molécule et d'un besoin dans les situations pathologiques. De plus, les conséquences à long terme d'une supplémentation ne sont pas connues. On a tendance, en France, à estimer que l'on manque de recul pour juger de ces effets à long terme.

Par la loi du 7 juillet 1998, les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales devront, avant leur mise sur le marché, faire l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence française de Sécurité sanitaire, et seront soumis à prescription médicale obligatoire.

Il est interdit en France d'apposer sur un aliment la mention « enrichi », excepté pour le sel additionné d'iode. Cependant, il est autorisé d'ajouter des vitamines ou minéraux à un aliment transformé s'il a perdu une partie de ceux-ci au cours du traitement technologique: il porte de ce fait la mention « enrichi en ». La Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF) du ministère de l'Économie et des Finances est chargée d'en assurer le contrôle. Dans certains pays européens, la réglementation est parfois différente et autorise les produits enrichis .5

1

Besoins, carences et suppléments en protéines

Une carence se définit chez un individu comme un apport inférieur au besoin. Le risque de carence dans une population donnée dépend donc des apports habituels nutritionnels de cette population et de son besoin qui peut varier selon l'âge et l'activité. La définition du besoin en protéines n'est pas facile. Classiquement, le besoin en protéines est égal, chez un individu adulte, à la quantité de protéines alimentaires permettant le maintien de la masse protéique (c'est -à-dire une balance azotée neutre). À ce besoin de maintenance s'ajoute chez l'enfant un besoin de croissance. Ces critères strictement morphologiques (maintien ou accroissement d'une masse protéique) sont volontiers considérés comme insuffisants et devraient être complétés de critères fonctionnels tels que l'optimisation de la force physique ou la capacité à répondre à une infection... De tels critères restent cependant impossibles à quantifier avec précision. Le besoin en protéines ainsi défini varie bien sûr d'un individu à l'autre et, pour une population homogène d'âge et de sexe donnés, on définit alors un besoin moyen. À partir du besoin moyen est défini un apport conseillé, apport qui doit couvrir les besoins de la quasi - totalité de la population considérée: il est défini comme l'apport couvrant le besoin moyen plus deux écarts types et, par définition, recouvre donc les besoins de 97,5 % de la population. Plusieurs termes sont globalement synonymes: apport nutritionnel conseillé (ANC, il s'agit de la terminologie française) (Dupin et coll., 1992), apport recommandé (RDAs américaines, 1989) ou encore apport de sécurité (terme de la FAO/WHO/UNU, 1986). Le point important est de maîtriser l'interprétation du concept d'apport recommandé (ou « conseillé » ou « de sécurité »). Ainsi, si l'apport en protéines d'un individu (ou d'une population) est supérieur ou égal à l'apport recommandé, le risque de carence en protéines est très faible, voire nul. En revanche, la constatation d'un apport inférieur à l'apport recommandé n'implique pas forcément une carence, mais seulement une probabilité de carence, probabilité d'autant plus forte qu'on s'éloigne de l'apport recommandé.

Relations entre apports en protéines et apports en acides aminés

Les protéines sont des séquences d'acides aminés qui existent au nombre de 20, parmi lesquels 9 sont dits indispensables (méthionine, lysine, tryptophane,

thréonine, phénylalanine, leucine, isoleucine, valine et histidine) et 11 non indispensables. Le caractère indispensable d'un acide aminé se définit biochimiquement comme l'impossibilité pour l'organisme de synthétiser le radical carbone de l'acide aminé (auquel s'ajoute pour la lysine et la thréonine l'impossibilité supplémentaire de transaminer cette chaîne carbonée). La seule source en acides aminés indispensables est alors le recyclage des protéines endogènes (la protéolyse), qui ne suffit pas à assurer le besoin. Les mesures des besoins moyens (et donc des apports conseillés) en acides aminés indispensables sont délicates et reposent soit sur des méthodes de balance azotée, soit sur des méthodes isotopiques (Young, 1987; Young et El-Khoury, 1995). Le besoin en acides aminés est couvert par les protéines alimentaires, l'apport en acides aminés libres étant négligeable. Toutes les protéines contiennent tous les acides aminés. Toutefois, les protéines de céréales sont classiquement pauvres en lysine alors que les protéines de légumineuses sont pauvres en acides aminés soufrés. Par contraste, les protéines animales sont généralement plus riches en acides aminés indispensables et présentent de plus une digestibilité meilleure que celle des protéines végétales (Mahe et coll., 1997). Au total, il est donc possible, sur le plan théorique, de distinguer les besoins en protéines du besoin en acides aminés indispensables, le premier pouvant être couvert alors que le second ne l'est pas dans le cas d'une alimentation ne comportant que des protéines d'un type très particulier carencées en un acide aminé indispensable. En pratique, si l'apport protéique est satisfaisant et compte tenu de la diversité habituelle des sources protéiques animales et végétales, l'apport en acides aminés indispensables est également satisfaisant. Seules des circonstances très particulières peuvent résulter en des carences (régimes végétaliens stricts). Pour cette raison, c'est essentiellement les protéines - et non pas les acides aminés - qui seront évoquées ici. Il faut toutefois mentionner que la situation est différente chez le sujet malade, qui peut démontrer un besoin particulièrement élevé en un acide aminé donné, par exemple pour des fonctions immunitaires, ce besoin n'étant alors pas forcément couvert par l'apport protéique même élevé. De tels besoins ont notamment été évoqués pour des acides aminés tels que la glutamine, l'arginine ou les acides aminés soufrés, qui deviennent alors « conditionnellement » indispensables (Young et El-Khoury, 1995).

Besoins et carences dans la population française

L'objectif est d'estimer le risque de carence en protéines dans la population française. Trois situations principales sont ici envisagées, l'enfant (nouveau-né prématuré exclus), l'adulte sédentaire ou sportif et le sujet âgé.

Nourrisson et enfant

Le cas du nourrisson en croissance rapide sera d'abord envisagé. L'enfant se caractérise par un besoin protéique élevé lié à la maintenance et à la croissance. Les apports recommandés en protéines sont classiquement déterminés

en additionnant les besoins liés à ces deux composantes: c'est la méthode dite factorielle (Comité de nutrition de la société française de pédiatrie, 1997; Dewey et coll., 1996). Les chiffres obtenus par les différents comités d'experts sont sujets à des variations relativement importantes liées entre autres à l'interprétation des données de balances azotées, aux différents facteurs de conversion utilisés par exemple pour tenir compte de l'efficacité des protéines alimentaires, aux coefficients de variation permettant de passer du besoin moyen à l'apport conseillé (Dewey et coll., 1996). Classiquement, le besoin moyen est d'environ 1,5 g/kg/j à 3 mois et de 1 g/kg/j à 1 an, soit un apport conseillé de 1,8-2,2 g/kg/j à 3 mois, et 1,2-1,6 g/kg/j à 1 an (FAO/WHO/UNU, 1986; Dupin et coll., 1992; RDAs américaines, 1989). Exprimés en valeur absolue, ceci correspond à un besoin moyen de 9 -10 g/j et à un apport conseillé de 13-15 g/j, stable sur la première année de vie. Il est très probable que ces valeurs ont été surestimées et les récentes réévaluations, qui n'ont toutefois pas de caractère officiel, sont inférieures de 20 % à 30 % (Comité de nutrition de la société française de pédiatrie, 1998; Dewey et coll., 1996). L'un des arguments majeurs en faveur d'une telle réévaluation est en effet l'apport spontané en protéines des enfants nourris exclusivement au sein: cet apport est beaucoup plus modeste, de l'ordre de 7 -8 g/j sur les premiers mois de vie. Sauf à imaginer que le lait maternel soit un aliment inadapté au nourrisson, cet apport spontané devrait correspondre au besoin moyen. Il est intéressant de constater que les laits « artificiels » (préparations pour nourrissons) contiennent des quantités de protéines beaucoup plus élevées que le lait maternel (> 1,8 g protéines/100 kcal) selon la directive européenne 96/4/EC (*Journal officiel des communautés européennes*, 1996). Les apports habituels en protéines sont pour cette raison très élevés chez les nourrissons nourris artificiellement (de l'ordre de 15 g/j voire plus).

En résumé, il n'existe aucun risque de carences en protéines chez les nourrissons, sauf contexte socioéconomique catastrophique, puisque soit l'enfant est au sein, ce qui constitue l'alimentation « idéale », soit il reçoit un lait artificiel dont les apports sont au minimum égaux (et probablement très supérieurs) à l'apport conseillé. On peut en fait même se poser la question de l'effet délétère d'un excès de protéines: des données épidémiologiques à confirmer suggéreraient une association positive entre l'apport protéique pendant la petite enfance et la survenue d'obésité à l'âge adulte (Rolland Cachera et coll., 1995). L'association entre régime hyperprotéique et dégradation de la fonction rénale n'a, quant à elle, pas été confirmée chez l'homme sain.

Bien sûr, dans cette situation d'abondance protéique, et bien que le besoin en acides aminés essentiels soit particulièrement élevé chez le nourrisson (> 40 % du besoin protéique total), toute considération sur une éventuelle carence en acides aminés est futile. On peut simplement signaler le cas très particulier des régimes végétariens. Il n'existe pas de problème lorsque succède à l'allaitement maternel un régime végétarien comportant du lait ou des œufs, et associant habilement légumineuses et céréales. En revanche, lorsque

la diversification repose uniquement sur des apports végétaux stricts (régime végétalien sans aucun produit d'origine animale), il devient très difficile d'assurer un apport satisfaisant en acides aminés indispensables, et des retards de croissance, pas seulement liés à la carence en acides aminés, surviennent à partir de l'âge de 6 mois (Dagnelie et Van Staveren, 1994). Chez l'enfant plus grand et l'adolescent, le besoin de maintenance devient très prépondérant par rapport au besoin de croissance (FAO/WHO/UNU, 1986; Dupin et coll., 1992; RDAs américaines, 1989). Globalement, à 10 ans, l'apport conseillé est autour de 1 g/kg/j, soit 45 g/j pour un apport habituel spontané deux fois plus élevé: là encore, il n'existe aucun risque de carence, que ce soit en protéines ou en acides aminés.

Adulte

Les études concernant le besoin moyen en protéines du sujet adulte sain sont plus nombreuses et assez homogènes: un apport moyen de 0,6 g/kg suffit à maintenir une balance azotée équilibrée. Ceci correspond à un apport conseillé de 0,8 g/kg/j (FAO/WHO/UNU, 1986; RDAs américaines, 1989) ou 1 g/kg/j (Dupin et coll., 1992), ce qui peut apparaître très modeste au vu des consommations habituelles qui sont fréquemment deux fois plus élevées. Rappelons qu'un apport protéique de 17 % des calories totales, qui est banal, représente 1,5 g/kg/j. Là encore, les carences en protéines sont inexistantes chez l'adulte sain. Quant aux acides aminés essentiels, leurs besoins sont faibles chez l'adulte. Ils ne représentent classiquement que 10 % à 12 % de l'apport protéique, ce chiffre étant certainement sous estimé au vu des études isotopiques plus récentes (Young, 1987; Young El-Khoury, 1995). Ceci étant, même si cette proportion augmente jusqu'à 30 % de l'apport protéique, tout risque de carence est exclus compte tenu de l'excès d'apport global dans nos pays.

En ce qui concerne l'adulte sportif, le besoin en protéines a fait l'objet de revues générales et de comités d'experts récents (Avis CEDAP, 1994, 1997; Peres, 1997): la pratique régulière (3 fois 1/2 heure à 1 heure par semaine) d'une activité d'intensité modérée ne modifie pas significativement les besoins indiqués ci-dessus pour l'homme adulte. Pour les sportifs d'endurance de bon à haut niveau, les besoins sont de l'ordre de 1,5 g/kg/j. Les apports habituels les couvrent très largement, l'apport énergétique (et donc protéique) étant franchement important chez ces sujets à activité élevée. Le risque de carences en protéines est donc *de facto* inexistant, d'autant que cette population est souvent très bien informée du point de vue nutritionnel. En ce qui concerne les sportifs de force (exercices en résistance de type haltérophilie), le besoin moyen nécessaire au maintien de la masse musculaire n'est sans doute pas très élevé (de l'ordre de 1 g/kg/j). En revanche, des besoins de 2 à 3 g/kg/j en période de gain de masse musculaire semblent justifiés, pour

certain auteurs. Ce niveau d'apport ne se justifie que sur une durée limitée et, là encore, compte tenu de la motivation et des effets de mode dans les milieux de type *bodybuilding* ou haltérophilie, l'excès de protéines paraît plus à craindre que la carence. Enfin, ni les formes particulières d'apport azoté (hydrolysats) (Avis CEDAP, 1996), ni les suppléments en acides aminés ne se justifient à l'heure actuelle (Avis CEDAP, 1997), malgré quelques données ponctuelles intéressantes concernant notamment les acides aminés branchés.

Sujet âgé

Le vieillissement est caractérisé par une diminution progressive de la masse maigre, liée essentiellement à une fonte musculaire (sarcopénie) au profit d'une augmentation de la masse grasse. La masse protéique musculaire est sous la dépendance de facteurs génétiques et hormonaux et dépend aussi de l'activité physique et de l'apport nutritionnel, notamment protéique (Beaufrère et Boirie, 1998). Au vu de sa diminution avec l'âge, il est légitime de s'interroger sur l'adéquation entre les besoins protéiques et les apports chez les sujets âgés. Les besoins protéiques au cours du vieillissement sont mal connus. Il est par exemple frappant de constater que la dernière édition des RDAs Américaines (1989), indique un apport protéique recommandé de 0,8 g/kg/j au-delà de 50 ans, évaluation basée sur des extrapolations des valeurs de l'adulte plus que sur des données effectivement obtenues chez le sujet âgé. Récemment, le groupe d'Evans (Campbell et Evans, 1996; Campbell et coll., 1997), sur la base des données disponibles et de leur propre expérience, suggère que le besoin moyen serait de 0,9 g/kg/j, entraînant la recommandation d'un apport d'environ 1,1 g/kg/j, soit 30 % au-dessus des valeurs habituellement données. Ces chiffres ont été l'objet de controverses, portant essentiellement sur les problèmes techniques de balance azotée, et, pour d'autres auteurs (Millward et coll., 1996), il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'argument suffisamment solide pour réviser à la hausse les apports conseillés.

Quoi qu'il en soit, on peut néanmoins faire deux constatations:

- l'apport spontané en protéines tend à diminuer au cours du vieillissement, d'une part à cause de la diminution de l'apport énergétique global (Black et coll., 1996; Dupont et coll., 1996), d'autre part à cause d'une restriction de la consommation de certaines protéines animales (viande, du fait des problèmes de mastication, lait, du fait des problèmes réels ou supposés d'intolérance au lactose.);
- la prévalence de la dénutrition protéino-énergétique est élevée chez le sujet âgé, étant entendu que d'autres facteurs que la carence d'apport jouent un rôle important (infections, pathologies chroniques...).

Pour ces deux raisons, et compte tenu de l'incertitude sur les besoins réels du sujet âgé, besoins qui sont au minimum égaux à ceux de l'adulte et peut-être supérieurs, on peut penser qu'un risque de carence en protéines est possible chez le sujet âgé en France.

En ce qui concerne d'éventuels besoins en acides aminés spécifiques au sujet âgé, il n'existe que très peu de données, suggérant un besoin spécifique en acides aminés soufrés et en lysine, qui méritent confirmation (Tuttle et coll., 1965). Une certaine vigilance vis-à-vis de l'apport protéique s'impose donc de façon générale chez le sujet âgé. En revanche, une supplémentation sous forme de compléments alimentaires n'a aucune justification chez le sujet sain et a démontré son incapacité à améliorer la masse ou la performance musculaire. Même en cas d'exercice physique relativement intense et prolongé chez le vieillard, un apport protéique supplémentaire n'améliore pas l'effet bénéfique, indiscutable, de l'exercice (Fiatarone et coll., 1994).

Chez le sujet âgé dénutri ou fragile (*frail elderly*), la supplémentation en protéines paraît en revanche intéressante. Plusieurs études réalisées sur des sujets institutionnalisés ou à domicile sont concordantes quant à l'effet favorable de compléments protéino-énergétiques sur la prise de poids et sur d'autres paramètres nutritionnels (Carver et Dobson, 1995; Cederholm et Hellström, 1995; Gray-Donald et coll., 1995; Johnson et coll., 1993; Volkert et coll., 1996). Dans certains cas, des effets positifs sont également mis en évidence sur des paramètres fonctionnels tels que des scores d'activité (Volker et coll., 1996), des mesures de force musculaire (Efthimiou et coll., 1988) ou encore le nombre de chutes (Gray-Donald et coll., 1995). Parfois, les compléments oraux ont même amélioré le pronostic de l'affection justifiant l'hospitalisation, en l'occurrence des fractures du col fémoral (Delmi et coll., 1990). Bien sûr, dans tous ces cas, l'efficacité des suppléments est variable d'un sujet à l'autre et dépend de la compliance du sujet. Il est également à noter que l'augmentation des apports porte à la fois sur les protéines et l'énergie et que des résultats proches peuvent être obtenus en modifiant la densité énergétique et protéique de l'alimentation normale, au moins dans certains cas (Olin et coll., 1996). Cependant, de façon générale, ces données plaident en faveur de l'utilisation de compléments protéino-énergétiques chez le sujet âgé dénutri ou fragile.

En conclusion, l'alimentation habituelle couvre largement les besoins en protéines chez le nourrisson et l'enfant, sauf contexte socioéconomique catastrophique ou régime végétalien strict. Chez l'adulte en bonne santé, même sportif, il n'existe pas non plus de risque de carences. En ce qui concerne les sportifs de force, des besoins doublés en période de gain de masse musculaire pourraient se justifier, mais seulement sur une durée limitée. En revanche, la diminution chez le sujet âgé de l'apport spontané en protéines et la prévalence élevée de la dénutrition protéino-énergétique, liées entre autres à l'existence sous-jacente d'infections et de diverses pathologies chroniques, exposent le sujet âgé, en particulier fragilisé, à un risque de carence en protéines qui justifie dans certains cas le recours à des compléments protéino-énergétiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Avis de la CEDAP, en date du 22/05/96, relatif à l'intérêt et la place des hydrolysats de protéines dans l'alimentation du sportif
- Avis de la CEDAP, en date du 11/09/94, relatif aux recommandations sur l'apport en protéines dans l'alimentation du sportif
- Avis de la CEDAP, en date du 18/06/97, relatif à l'utilisation des suppléments en acides aminés dans l'alimentation du sportif
- BEAUFRERE B. BOIRIE Y. Aging and protein metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care* 1998, 1: 85-89
- BEAUFRERE B. PETIT J. Besoins quantitatifs en azote chez le patient agressé. *Nutr Clin Métabol* 1998, 12: 127-135
- BLACK AE, COWARD WA, COLE TJ, PRENTICE AM. Human energy expenditure in affluent societies: an analysis of 574 doubly-labelled water measurements. *Eur J Clin Nutr* 1996, 50: 72-92
- CAMPBELL WW, CRIM MC, DALLAL GE, YOUNG VR, EVANS WJ. Increased protein requirements in the elderly: new data and retrospective reassessments. *Am J Clin Nutr* 1997, 60: 501-509
- CAMPBELL WW, EVANS WJ. Protein requirements of elderly people. *Eur J Clin Nutr* 1996, 50: S180-S185
- CARVER AD, DOBSON AM. Effects of dietary supplementation of elderly demented hospital residents. *J Human Nutr Diet* 1995, 8: 389-394
- CEDERHOLM TE, HELLSTROM KH. Reversibility of protein-energy malnutrition in a group of chronically-ill elderly outpatients. *Clin Nutr* 1995, 14: 81-87
- Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie. Protein requirements of healthy infants and children. *Arch Pediatr* 1997, 4: 373-382
- DAGNELIE PC, VAN STAVEREN WA. Macrobiotic nutrition and child health: results of a population-based, mixed-longitudinal cohort study in the Netherlands. *Am J Clin Nutr* 1994, 59: S1187-S1196
- DELMI M, RAPIN CH, BENGEOA JM, DELMAS PD, VASEY H. BONJOUR JR Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. *Lancet* 1990, 335: 1013-1016
- DEWEY KG, BEATON G. FJELD C, LONNERDAL B. REEDS R Protein requirements of infants and children. *Eur J Clin Nutr* 1996, 50: S119-S150
- Directive de la Commission du 16 février 1996 sur les préparations pour nourrissons et les laits de suite (96/4/EC). *Journal Officiel des Communautés Européennes* NO L 49/14
- DUPIN H. ABRAHAM J. GIACHETTI I. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. CNRS - CNERNA 1992
- DUPONT JL, DURIN J VGA, FERRO-LUZZI A, ROBERTS S B, SCHURCH B. SHETTY PS. Report of the working group on energy requirements of older individuals. *Eur J Clin Nutr* 1996, 50: S192

EFTHIMIOU J, FLEMING J, GOMES C, SPIRO SG. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988, 137: 1075-1082

FAO/WHO/UNU. Genève. Besoins énergétiques et besoins en protéines. 1986

FIATARONE MA, O'NEILL EF, RYAN DN, CLEMENTS KM, SOLARES GR, NELSON ME. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994, 330: 1769-1775

GRAY-DONALD K, PAYETTE H, BOUTIER V. Randomized clinical trial of nutritional supplementation shows little effect on functional status among free-living frail elderly. *J Nutr* 1995, 125: 2965-2971

JOHNSON LE, DOOLEY PA, GLEICK JB. Oral nutritional supplement use in elderly nursing home patients. *American Geriatrics Society* 1993, 41: 947-952

MAHE S, PELLETIER X, TOME D. Dossier IFN « Les protéines ». Institut Français pour la Nutrition 1997, 9: 63-82

MILLWARD DJ, ROBERTS SS. Protein requirements of older individuals. *Nutr Res Rev* 1996, 9: 67-87

OLIN AO, OSTERBERG P, HADELL K, ARMYR I, JERSTROM S, LJUNGQVIST O. Energy-enriched hospital food to improve energy intake in elderly patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1996, 20: 93-97

PERES G. Dossier IFN « les Protéines ». Institut Français pour la Nutrition 1997, 9: 117-134

Recommended Dietary Allowances. National Academy Press, Washington DC, 10th edition, 1989

ROLLAND-CACHERA MF, DEHEEGER M, AKROUT M, BELLISLE E. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995, 19: 573-578

TUTTLE SG, BASSETT SH, GRIFFITH WH, MULCARE DB, SWENDSEID BA. Further observations on the amino acid requirements of older men. *Am J Clin Nutr* 1965, 16: 229

VOLKERT D, HUBSCH S, OSTER P, SCHLIERF G. Nutritional support and functional status in undernourished geriatric patients during hospitalization and 6-month follow-up. *Aging Clin Exp Res* 1996, 8: 386-395

YOUNG VR. Kinetics of human amino acid metabolism: nutritional implications and some lessons. *Am J Clin Nutr* 1987, 46: 709-725

YOUNG VR, EL-KHOURY AE. The notion of the nutritional essentiality of amino acids, revisited, with a note on the indispensable amino acid requirements in adults. In: *Amino acid metabolism and therapy in health and nutritional disease*. Luc Cynober Ed. CRC Press New York, 1995, 191-232

2

Besoins, carences et supplémentations en lipides et glucides

L'essentiel des besoins énergétiques est comblé par les lipides et les glucides, qui entrent également dans la constitution de différentes structures de la cellule, en particulier des membranes cellulaires. Le glucose est le substrat énergétique glucidique majeur, principalement utilisé, au repos, par le cerveau. Les réserves en glucose sont naturellement faibles, ce qui implique pour le corps humain de disposer continuellement de nouvelles molécules de glucose, par le biais de l'alimentation et de la néoglucogenèse. L'excédent de glucides alimentaires est transformé dans le foie en lipides, dans le cadre de la lipogenèse. Les lipides, stockés dans les triglycérides au niveau du tissu adipeux, sont libérés sous forme d'acides gras libres dans la circulation. L'oxydation de ces derniers permet de fournir des substrats énergétiques à différents tissus (muscles oxydatifs, cœur, foie.), permettant d'épargner le glucose qui peut alors être réservé aux organes en ayant un besoin absolu, c'est-à-dire faiblement ou dépourvus d'un potentiel oxydatif (cellules sanguines, rétine.) ou peu perméable aux lipides (cerveau, par exemple). Le métabolisme des lipides, stockage ou libération des acides gras en cas de régime carence en glucides ou de jeûne, s'adapte ainsi au contexte nutritionnel.

Lipides, glucides et besoins énergétiques

Pour assurer un fonctionnement minimal de l'organisme (métabolisme de base) et sans puiser dans les réserves, un apport d'énergie quotidien est indispensable (Dupin et coll., 1992): il est évalué à environ 1 000-1 200 kcal (kcal) pour un adulte, et à 1500-2100 kcal/j chez la personne âgée. Pour permettre une activité physique habituelle, ces besoins quotidiens montent à 2 000 kcal chez les femmes adultes et 2 500 -2 700 kcal chez les hommes adultes. Ils sont proportionnellement plus élevés chez la femme enceinte ou allaitante (2 200 -2 500 kcal/j) et chez les jeunes enfants (1300-1 800 kcal/j) et les adolescent(e)s (1 900 -2 700 kcal/j).

Très généralement, l'alimentation spontanée apporte environ 10 -18 % de l'énergie sous forme de protéines dont la valeur énergétique est d'environ 4 kcal/g. L'essentiel de l'énergie est donc apporté par les lipides et les glucides et ce dans des proportions extrêmement variables selon les situations rencontrées, des alimentations traditionnelles à base de céréales très riches en glucides (70 % de l'énergie) et pauvres en lipides (20 % de l'énergie) aux alimentations des pays industrialisés avec jusqu'à 50-55 % de l'énergie apportés par les lipides. En France, l'alimentation moyenne dans les années quatre-vingtdix apporte environ 42 % de l'énergie sous forme de lipides, ce qui est considéré comme excessif au vu des recommandations nutritionnelles (= 30-35 % de l'énergie) (Dupin et coll., 1992).

L'équilibre entre glucides et lipides pour la fourniture d'énergie à partir de leur oxydation est ainsi une question centrale (Flatt, 1995; Stubbs, 1996). Rappelons tout d'abord que la valeur énergétique des glucides est d'environ 4 kcal/g tandis que celle des lipides est d'environ 9 kcal/g, illustrant très nettement la grande supériorité des lipides en ce domaine.

Une autre différence majeure distingue ces deux nutriments puisque la capacité de stockage des glucides dans l'organisme est très limitée (quelques centaines de grammes sous forme de glycogène dans le foie et les muscles) alors que celle des lipides sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux est extrêmement importante, pouvant atteindre facilement des dizaines de kilos. Ainsi, chaque individu équilibre ses entrées et dépenses d'énergie en se stabilisant à un niveau donné de réserves de lipides.

Comme illustré dans la figure 2.1, on considère que la dépense énergétique de l'organisme est alimentée par l'oxydation, par ordre décroissant, de l'alcool, des protéines, des glucides et enfin des lipides. Ainsi, les lipides apportent plus d'énergie mais sont moins oxydés et sont stockés préférentiellement. Cette situation est encore exacerbée par le phénomène suivant: pour des raisons qui ne sont pas encore totalement comprises, il s'avère que la régulation de la prise alimentaire est essentiellement assurée de façon négative par les protéines et les glucides ingérés et de façon très limitée par les lipides, et nulle par l'alcool. Il en découle que l'effet satiétogène de l'alimentation est d'autant plus important que son contenu en lipides est faible (Rolls, 1995). Rappelons enfin qu'une alimentation riche en lipides entraîne une stabilisation du poids corporel chez l'adulte avec une plus grande quantité de tissu adipeux dans l'organisme (Flatt, 1995).

Besoins et défaut d'apport en glucides alimentaires

En sus de leur rôle essentiel dans l'apport énergétique, les glucides alimentaires ont des effets spécifiques comme leur influence sur l'équilibre glycémique-insulinique, le contrôle de la prise alimentaire déjà évoqué, ou la régulation de la fonctionnalité du tube digestif.

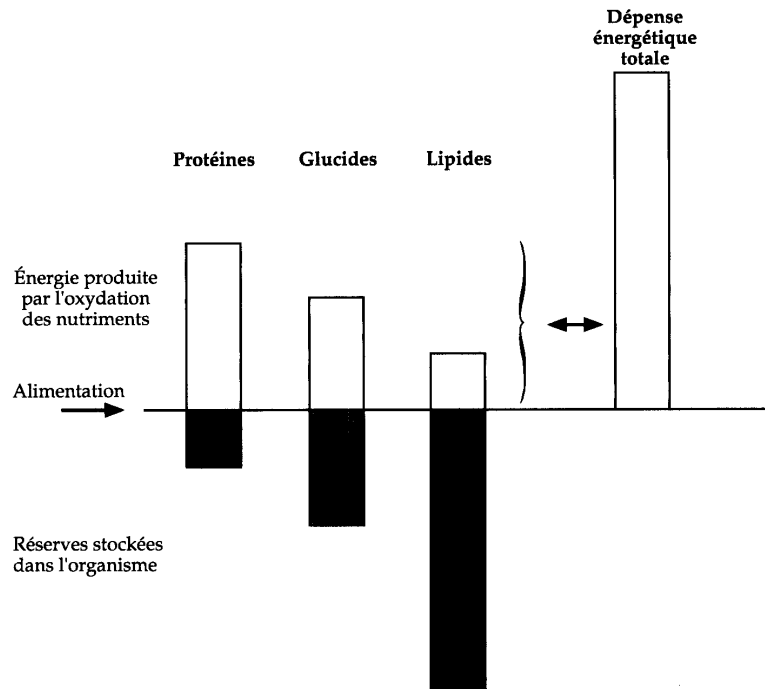


Figure 2.1 : Résumé des capacités relatives de l'organisme à oxyder ou stocker les trois nutriments majeurs.

Concernant les glucides, on ne peut pas raisonnablement parler de carence, dans la mesure où, d'une part, l'alimentation apporte toujours des quantités notables de glucides et que, d'autre part, l'organisme est capable de réaliser la néo-synthèse du glucose. Chez les adolescents et adultes en bonne santé, la question est celle de l'équilibre entre glucides et lipides. Clairement, dans nos pays industrialisés, l'apport en lipides est généralement excessif tandis que l'apport en glucides est insuffisant (environ 45 % de l'énergie). Les recommandations insistent sur un apport en glucides devant représenter 50-55 % de l'énergie dont la grande majorité sous forme d'amidon (Dupin et coll., 1992). Ceci est moins vrai chez les très jeunes enfants jusqu'à 3 ans et chez les personnes âgées dont les besoins en lipides sont plus importants.

Il faut réaliser que les glucides alimentaires constituent une famille hétérogène de molécules dont les effets métaboliques et fonctionnels peuvent être très différents (Asp, 1995; Cummings et coll., 1997). Le tableau 2.I présente la classification la plus récente des glucides alimentaires (Cummings et coll.,

Tableau 2.1: Classification des principaux glucides alimentaires (d'après Cummings et coll., 1997).

groupes	Sous-groupes	Devenir dans le tube digestif
Sucres simple(DP:1-2)	Monosaccharides(glucose,fructose)	Absorbésrapidement par l'intestin
	Disaccharides(saccharose,maltose,lactose, Sucres-alcool(sorbitol,maltitol...))	Grêle(sauf lactose chez certains sujets Peu absorbés et fermentés dans le côlon
Oligosaccharides(DP:3-10)	Malto-oligosaccharides(α -glucanes)	Digestibles:absorbés par l'intestin grêle Non digestibles:non absorbés et fermentés
	Autres(fructo-ou galactooligo-saccharides)	Non digestibles:non absorbés et fermentés
Polysaccharides (DP:>10)	Amidons(α -glucanes)	Digestibles:absorbés± rapidement Résistant:non digestible:non absorbés et fermentés
	Polysaccharides non amylacés(fibres alimentaires:pectines, gommages, hémicelluloses,celluloses)	Non digestibles:non absorbés et fermentés±complètement dans le côlon

DP: degré de polymérisation

1997). On distingue tout d'abord deux grandes catégories rassemblant c l'une les glucides digestibles et l'autre les glucides indigestibles.

Les glucides digestibles, qui constituent l'essentiel des glucides alimentaires, sont surtout représentés par les sucres simples (mono- et disaccharides) dont le glucose et le fructose, le saccharose et le lactose et par les amidons (céréales, légumes secs et pomme de terre). Tandis que les premiers sont hydrolysés très facilement (à l'exception du lactose chez les intolérants) et rapidement absorbés par l'intestin grêle, les amidons doivent être hydrolysés par les amylases de façon très intensive pour générer du glucose absorbable (Messing et Billaux, 1996). L'élévation de la glycémie postprandiale (figure 2.2), et en conséquence de l'insulinémie, sera rapide et maximale avec le glucose, le saccharose et des amidons rapidement digérés (pain de farine de blé raffiné, pomme de terre cuite) et sera plus progressive et atténuée avec, par ordre décroissant, le riz, les pâtes, les grains entiers de céréales, les légumes secs (Jenkins et coll., 1981; Wolever, 1994).

Ces différences de biodisponibilité sont dues à des différences de la nature chimique (rapport amylose/amylo-pectine) et des structures physico-chimiques (intégrité du grain d'amidon, réseaux avec des fibres, cristalinisation) des diverses sources d'amidon.

Ces différences sont à la base des recommandations qui suggèrent des apports réguliers et importants d'amidons dont la nature peut être choisie en fonction du degré de réponse glycémique -insulinique recherché. C'est tout particulièrement utile chez les sujets (pré) diabétiques non-insulino dépendants, dont l'hyperglycémie postprandiale peut ainsi être régulée au mieux avec des amidons à faible index glycémique/insulinique (Jenkins et coll., 1981).

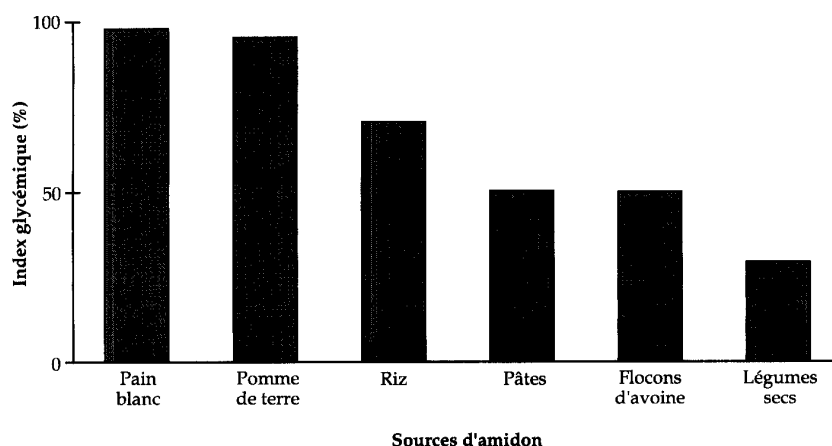


Figure 2.2 : Index glycémique de différentes sources d'amidon : rapport de l'aire sous la courbe de la réponse glycémique postprandiale de l'aliment sur celle du glucose (100 %), après ingestion d'une quantité équivalente de glucide.

Les glucides indigestibles constituent un autre groupe de glucides alimentaires (tableau 2.1) et qui, selon une terminologie plus classique, sont les composants majoritaires des fibres alimentaires que l'on trouve dans les végétaux (Lairon, 1990). À cause de leur structure moléculaire particulière (absence de liaison α 1-4 entre unités glucose, présence d'autres sucres, cristalinisation de l'amidon) qui ne permet pas l'action de l' α -amylase salivaire et pancréatique ou par défaut d'activité enzymatique spécifique dans le cas de la fréquente déficience en lactase, ces molécules glucidiques ne sont pas hydrolysées dans l'estomac et l'intestin grêle et sont apportées au côlon dans lequel les bactéries les fermentent plus ou moins activement. La présence de ces composants indigestibles régule la vidange gastrique et le transit oro-cæcal (Cumings, 1986).

Dans l'intestin grêle, le ralentissement de la libération et de l'absorption du glucose par les fibres solubles visqueuses entraîne une diminution de l'hyperglycémie et de l'hyperinsulinémie postprandiale chez le sujet normal ou des patients avec un diabète non insulino-dépendant (Wolever et Jenkins, 1986). Des augmentations de la sensibilité à l'insuline ont également été rapportées avec des régimes riches en fibres solubles. De nombreuses études rapportent que des régimes riches en fibres solubles abaissent la cholestérolémie et le cholestérol LDL

sans affecter le cholestérol HDL (Lairon, 1996a). Cet effet hypocholestérolémiant de sources de fibres alimentaires solubles (son d'avoine, pectines, gommés) est dû à plusieurs effets complémentaires comme une diminution de la digestion et de l'absorption des lipides alimentaires et du cholestérol, des modifications de la lipémie et des lipoprotéines postprandiales et une séquestration des sels biliaires conduisant à leur excrétion accrue dans les selles.

Par ailleurs, la présence de glucides indigestibles module de façon très marquée la fonctionnalité du côlon (Cummings, 1986). Les sources de fibres peu fermentables, généralement insolubles (son de blé riche en cellulose et hémicelluloses du pain bis et complet, par exemple) normalisent le transit colique et réduisent la constipation très efficacement en augmentant le volume du contenu et son hydratation, favorisant l'activité musculaire du côlon. Les sources de fibres fermentables, généralement solubles (β -glucanes, hémicelluloses, pectines, gommés) participent à cet effet mais de façon moins marquée à cause de leur progressive dégradation sous l'action fermentaire de la flore colique. En revanche, la fermentation génère des acides gras volatils à chaîne courte (acides acétique, propionique et butyrique) qui ont plusieurs effets métaboliques importants (Cummings et coll., 1995). Les acides gras volatils participent à la régulation normale de la motricité colique, constituent une source essentielle d'énergie pour le colonocyte (surtout l'acide butyrique) et participent à la régulation des phénomènes de différenciation en agissant sur l'expression des gènes et le cycle cellulaire. De nombreux travaux expérimentaux en font des candidats de choix pour expliquer la relation inverse trouvée par les épidémiologistes entre ingestion des fibres et cancer du côlon.

Les données disponibles indiquent que la quantité journalière moyenne de fibres actuellement ingérée en France ne dépasse pas 20 g par jour, étant de l'ordre de 15-17 g/j chez les adultes et vraisemblablement moins chez des patients malades et les personnes âgées (Lairon, 1990; Lairon et Barry, 1993). Ce trop faible apport actuel de glucides indigestibles est un phénomène récent qui résulte des très profonds changements de l'alimentation dans notre pays depuis le début du siècle: d'une alimentation basée sur les aliments végétaux (céréales peu raffinées, légumes secs, pomme de terre) apportant environ 30 g/j de fibres on est passé à une alimentation pauvre en fibres et riche en lipides à base de produits d'origine animale.

Sur la base des nombreux travaux réalisés dans les deux dernières décennies, il s'avère que le fonctionnement normal du tube digestif implique la présence de glucides indigestibles en quantité suffisante. Aussi, on trouve un consensus international pour considérer que l'alimentation actuelle est déficiente en fibres alimentaires, avec la recommandation très générale d'atteindre un ingéré journalier en fibres de 25-30 g/j.

La haute fréquence des syndromes métaboliques comme l'hypercholestérolémie ou le diabète non insulino-dépendant et de la constipation chronique, 20

des colopathies et du cancer du côlon devrait donc conduire à une attitude très vigilante pour ce qui est des apports en glucides indigestibles.

Besoins en lipides

Depuis ses origines, l'homme a toujours fait appel aux lipides pour satisfaire, en partie, ses besoins énergétiques. En bref, plus un aliment est riche en lipides, plus sa densité énergétique est importante (tableau 2.II). Quand aux lipides stockés dans le tissu adipeux, ils constituent l'essentiel des réserves énergétiques de l'organisme (figure 2.1).

Tableau 2.11: Densité en lipides de différents aliments (g/100 kcal).

Aliment	Densité(g/100kcl)	Aliment	Densité(g/100kcal)
Pois chiche	1,9	Porc	7,4
Veau,escalope	2,0	Emmenthal	7,6
Pâte aux œufs,cru	2,1	Omelette	8,1
Biscuit,petit beurre	2,2	Saucisson sec	8,6
Truite	2,7	Roquefort	8,9
Pizza	4,4	Amande	9,3
Poisson pané	5,1	Pâté de foie de porc	9,6
Jambon de paris	5,5	Avocat	10,1
Lait entier cru	5,7	Beurre	11,0
Bœuf,entrecôte	5,8	Margarine	11,1
Pomme de terre chips	6,7	Sauce vinaigrette	11,1
Camembert 40% mg	7,2	Huile et graisses	11,1

Les acides gras apportés par l'alimentation, sous forme essentiellement de triglycérides (50-140 g/j) et de beaucoup plus faibles quantités de phospholipides (2- 4 g/j), sont importants à beaucoup d'autres titres.

Depuis les travaux pionniers de Burr en 1929, de Hansen et coll. dans les années 1950 et de Holman en 1982 (Holman et Johnson, 1982), on sait que des apports alimentaires en deux acides gras sont nécessaires, leur donnant le statut d'acides gras essentiels (Lairon et Mekki, 1996). Pour chacune des deux familles en n-6 et n-3 respectivement (tableau 2.III), le précurseur a le statut d'acide gras essentiel car il n'est pas synthétisable dans l'organisme; il s'agit de l'acide linoléique (C18 :2, n-6) et de l'acide α -linoléique (C18 :3, n-3). Chacun de ces deux acides gras essentiels subit des transformations biochimiques dans l'organisme, sous la forme de cascades de réactions d'élongation et de désaturation pour la plupart, que l'on peut résumer comme indiqué dans le tableau 2.III. Certains des acides gras à chaîne longue produits peuvent devenir indispensables si leur taux de synthèse endogène est insuffisant dans certaines situations; c'est le cas de l'acide arachidonique (AA: C20 :4, n-6),

de l'acide eicosapentaénoïque (EPA: C20 :5, n-3) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA: C22 :6, n-3), qui doivent alors être apportés par certains aliments.

Tableau 2.III : Familles d'acides gras.

Saturés	Mono-insaturés		Poly-insaturés	
	<i>n-9</i>	<i>n-6</i>	<i>n-3</i>	
Courtes chaînes (C4) (<i>butyrique</i>)	Acide oléique (C18 :1, n-9)	Acide linoléique* (C18 :2, n-6)	Acide alinolénique* (C18 :3, n-3)	
Chaînes moyennes (C8-C12) (<i>laurique, myristique</i>)		↓	↓	
Chaîne longues (C16, C18) (<i>palmitique, stéarique</i>)		Acide arachidonique AA (C20 :4, n-6)	Acide eicosapentaénoïque** EPA (C22 :6, n-3)	
		↓	↓	
		Prostaglandines Tromboxanes Leucotriènes	Acide docosahexaénoïque ** DHA (C22 :6, n-3)	
Principales sources alimentaires				
Viande et charcuteries Produits laitiers Huile de palme	Huile d'olive (Viande, arachide)	* Huile de tournesol, maïs, pépin de rai- sin, soja, graines	* Huiles de colza, soja, germe de blé, noix, lin ** Huiles de poissons, poissons, crustacés	

Le caractère essentiel ou indispensable de ces acides gras est lié à plusieurs de leurs fonctions biologiques, comme:

- leur intégration dans les phospholipides membranaires qui confère aux membranes de toutes les cellules leur fonctionnalité, à cause de leur nature physicochimique. C'est tout particulièrement le cas du système nerveux ou de la rétine dont les phospholipides sont très riches en DHA;
- leur rôle de précurseur (en particulier l'acide arachidonique) pour la synthèse des médiateurs de la famille des eicosanoïdes comme les prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes;
- triglycérides sanguins, le développement du système nerveux, la fonction plaquettaire, la fonction reproductive, la fonction épidermique, le système immunitaire et la réponse inflammatoire;
- leurs fonctions spécifiques de régulation de l'expression des gènes en relation avec les apports nutritionnels et/ou des stades critiques de la maturation et de la différenciation cellulaire.

Acides gras, métabolisme lipidique et maladies cardio-vasculaires

Des données ont été accumulées depuis des décennies, dont on peut faire la synthèse suivante (Grundy, 1994; Connor, 1994; Gardner et Kraemer, 1995). Sur les paramètres du métabolisme lipidique à jeun (tableau 2.IV), il s'avère que les acides gras saturés, en particulier les acides myristique (C10 :0), laurique (C12 :0), (C14 :0) et palmitique (C16 :0), élèvent la cholestérolémie et le cholestérol LDL. Les acides gras mono-insaturés (essentiellement l'acide oléique, C18 :1, n-9) abaissent la cholestérolémie et le cholestérol LDL sans affecter le cholestérol HDL ni les triglycérides. Les acides gras poly-insaturés de la série n-6 (essentiellement l'acide linoléique, C18 :2) abaissent la cholestérolémie et le cholestérol LDL, en abaissant le cholestérol HDL. Les acides gras poly-insaturés de la série n-3 (essentiellement les acides alpha-linolénique, C18 :3; EPA, C20 :5 et DHA, C22 :6) abaissent faiblement la cholestérolémie, ne réduisent pas le cholestérol LDL mais augmentent le cholestérol HDL et réduisent fortement la triglycéridémie. En période postprandiale, les triglycérides riches en acides gras de la série n-3 limitent l'augmentation de la triglycéridémie et des lipoprotéines riches en triglycérides par comparaison aux autres sources d'acides gras (Lairon, 1996b).

Tableau 2.IV : Effets du cholestérol et des acides gras alimentaires sur les lipides et les lipoprotéines plasmatiques chez l'homme.

Paramètre à jeun	Cholestérol	Acides gras			
		Saturés	Mono-insaturés	Poly-insaturés (n-6)	Poly-insaturés (n-3)
Cholestérol total	↗	↗	↘	↘	↘↗
Cholestérol LDL	↗	↗	↘	↘	↘↗
Cholestérol HDL	...	↘↗	...	↘↗	...
Triglycérides	...	↘↗	↘

LDL : lipoprotéines de faible densité ; HDL : lipoprotéines de haute densité
 ... : absence d'effet ; ↘ : diminution ; ↗ : augmentation ; ↘↗ ou ↗↘ : tendance à la diminution ou à l'augmentation.

Sachant que le risque cardiovasculaire est positivement corrélé à la cholestérolémie à jeun, à la triglycéridémie à jeun et à l'hyperlipidémie postprandiale, on comprend la relation qui s'établit entre acides gras alimentaires et maladies cardiovasculaires, telle que rapportée par des études épidémiologiques (Caggiula et Mustad, 1997) ou d'intervention.

Il est aussi à souligner que les acides gras des séries n-3, et à un degré moindre n-6, peuvent diminuer les risques de thrombose et abaisser, modérément, la tension artérielle (Knapp, 1997).

Acides gras, immunité et inflammation

De nombreuses données ont pu être accumulées qui démontrent l'influence des acides gras sur la réponse immunitaire (Meydani, 1990; Grimble, 1990; FAO/WHO, 1994). Cet effet dépend de la quantité de lipides ingérés, de la nature des acides gras, de l'âge des sujets, du statut en vitamine E. de l'état infectieux.

Un acide gras essentiel, l'acide linoléique (C18 :2, n-6), est nécessaire à une fonction immunitaire normale. Sa déficience entraîne une moindre réponse des cellules immunes compétentes B et T. En revanche, des exemples de supplémentation bénéfique ont été rapportés chez des patients atteints de sclérose multiple.

Un autre acide gras essentiel, l'acide linoléique (C18 :3, n-3), diminue la réaction inflammatoire chez l'animal, mais son effet reste encore assez peu documenté chez l'homme. Ceci est vraisemblablement dû à la stimulation de la synthèse de l'EPA au détriment de celle de l'acide arachidonique (AA), entraînant une diminution de la production de prostaglandine PGE2 et de leukotriènes à partir de l'AA, leur précurseur principal.

Les acides gras poly-insaturés à longue chaîne (EPA, DHA) ont des effets documentés chez l'homme. Ces acides gras diminuent la production de cytokines proinflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF α) (Erickson et Hubbard, 1996) et diminuent l'inflammation dans diverses situations pathologiques (arthrite, psoriasis, colite ulcéreuse). Cependant, en excès (plusieurs grammes par jour), ces acides gras peuvent diminuer la réponse immunitaire des cellules T, ce qui peut se traduire par une moindre résistance aux infections.

Acides gras et cancers

De nombreuses données épidémiologiques attestent de l'importance des facteurs de l'environnement, dont l'alimentation, sur la fréquence de divers cancers.

Ainsi, une fréquence élevée du cancer du sein chez la femme est associée à des régimes riches en lipides, en particulier en acides gras saturés ou insaturés (Giovanucci et Willett, 1995). De plus, des résultats récents suggèrent que le risque de métastase du cancer du sein est beaucoup plus important chez les patientes dont des teneurs faibles en acide linoléique sont mesurées dans les tissus.

Dans le cancer de la prostate (Willett, 1997), des corrélations positives ont été trouvées entre la fréquence du cancer et des régimes riches en lipides, mais pas dans le cas de régimes riches en acide linoléique ou en acides gras poly-insaturés à longue chaîne.

Dans le cas du cancer du côlon, de nombreuses données épidémiologiques établissent une corrélation positive entre la fréquence de ce cancer et la

quantité de lipides ingérés par jour dans différents pays. Cependant, des études comparatives cas/témoins ou des études de cohortes ne montrent pas une telle relation, avec des régimes apportant de 30 à 40 % de l'apport énergétique par les lipides (Giovanucci et Goldin, 1997).

Carences en acides gras essentiels

Chez les nouveau-nés et les très jeunes enfants, la carence en acides gras essentiels se caractérise par un retard de développement du système nerveux se traduisant par une croissance ralentie, des capacités d'apprentissage réduites et des troubles de la vision par atteinte de la fonction rétinienne. Chez l'adulte, on observe des atteintes de la peau (dermatites), des retards de cicatrisation, une susceptibilité accrue aux infections et une résistance moindre aux irradiations.

Dans de nombreuses situations pathologiques, on trouve des diminutions des niveaux d'acides gras essentiels (acide linoléique) et/ou indispensables (AA, EPA, DHA). Trois causes essentielles ont pu être identifiées:

- un défaut d'apport dû à une sous-alimentation et/ou un défaut spécifique;
- une malabsorption lipidique;
- une suroxydation des acides gras essentiels et indispensables à cause soit d'un défaut d'apport énergétique, soit d'une dépense énergétique augmentée.

Quelques exemples peuvent être pris pour illustrer cet aspect. Dans un groupe de personnes âgées (76 ± 2 ans), chroniquement malades et dénutries, on a pu observer des signes de carence en acides gras essentiels (Cederholm et coll., 1994). Par comparaison avec un groupe contrôle apparié, des teneurs significativement réduites en acides gras n-6 (acide linoléique et AA) et n-3 (EPA) ont été trouvées dans les lipides plasmatiques. Elles étaient accompagnées d'une réduction marquée de l'hypersensibilité cutanée. Après que certains de ces patients ont fait l'objet d'une intervention nutritionnelle spécifique pendant 3 mois (400 kcal supplémentaires par jour dont 8,4 g de lipides en grande majorité insaturés), une augmentation significative des acides gras n-3 des lipides plasmatiques a pu être observée ainsi qu'une normalisation des scores du test cutané.

Les patients atteints d'insuffisance pancréatique chronique et donc déficients en lipases pancréatiques ont une capacité d'assimilation des lipides qui peut être seulement de 5 % de la valeur normale. Chez ces patients, on trouve des teneurs abaissées en acides gras essentiels et/ou indispensables dans la circulation. Cette situation s'explique très logiquement par un défaut d'apport d'acides gras essentiels. D'autres patients peuvent avoir des malabsorptions importantes à cause d'un grêle court ou d'une maladie de Crohn. Ainsi, chez 112 patients ayant l'une ou l'autre de ces deux dernières atteintes (Jeppesen et coll., 1997), on a pu observer que plus la malabsorption est sévère (de subnormale à moins de 50 % de la normale), moins la teneur en acides gras

essentiels, acides linoléique et linoléique des phospholipides sériques est importante, tandis que les teneurs en acides gras poly-insaturés n 3 à chaîne longue (AA, EPA et DHA) sont proches de la normale. Ainsi, la déficience en acides gras essentiels atteint 38 % des patients ayant une malabsorption de 25-50 % et 67 % des patients ayant une malabsorption supérieure à 50 %.

Chez les patients souffrant de malabsorption lipidique (pancréatite chronique, mucoviscidose, cholestase, obstruction des voies biliaires, grêle court, maladie de Crohn), il convient donc tout d'abord d'améliorer la balance énergétique en augmentant les apports lipidiques et, quand cela est justifié, d'apporter des suppléments enzymatiques (Christophe et Robberecht, 1996). Si des apports en triglycérides saturés à chaîne courte et moyenne peuvent améliorer la couverture des besoins énergétiques, ils peuvent se substituer à un apport complémentaire et nécessaire en acides gras essentiels. En effet, il s'agit aussi d'augmenter spécifiquement les apports en acides gras essentiels dans le but de normaliser les niveaux des acides linoléique et linoléique ainsi que normaliser les niveaux d'EPA et de DHA pour atteindre un rapport optimal d'acides gras n-3/n-6. Les conséquences attendues sont une amélioration de la condition générale et de la capacité vitale ainsi que la normalisation des niveaux d'hormone (T3) et de métabolites pro-inflammatoires (PG2 α).

Dans de nombreuses situations pathologiques (Holman, 1998), on a rapporté des déficits en acides gras de la série n-3, comme illustré par la figure 2.3 pour le DHA. Ceux-ci peuvent être d'autant plus importants que l'apport en acides gras de la série n-6 est élevé, ce qui est assez caractéristique de la situation actuelle dans de nombreux pays industrialisés. Ceci s'explique par la compétition des deux précurseurs des séries n 6 et n -3 qui sont des substrats communs de la cascade d'élongation-désaturation. Dans diverses situations pathologiques, il convient donc d'être attentif aux apports spontanés en acides gras de la série n-3 et, si ceux-ci sont faibles, de les augmenter notablement.

La situation des nouveau-nés prématurés ou de petit poids pose des problèmes spécifiques (Giovannini et coll., 1995). En effet, l'accrétion des lipides dans le système nerveux se fait de façon très importante dans les trois derniers mois de la grossesse. Ainsi, dans ces cas, on est face à des besoins critiques en acides gras comme le DHA, indispensable à la fonctionnalité du système nerveux et de la fonction visuelle (Woltil et coll., 1998). Chez le nouveau-né à terme, il n'est pas établi de façon certaine que son état de « prématurité normale » fait qu'il ne peut pas réaliser de façon optimale la transformation de l'acide linoléique en EPA et DHA. Cependant, le lait maternel fournit, contrairement au lait de vache ou aux laits de vache maternisés actuels, certaines quantités d'AA (0,4 %) et de DHA (0,4 %) qui peuvent compenser cette éventuelle limitation.

Si le lait maternel semble optimal en matière de digestibilité des lipides et de source d'acides gras indispensables, il semble opportun de recommander aux femmes enceintes, en particulier en fin de grossesse et aux femmes allaitantes, d'enrichir leur alimentation en acides gras essentiels et indispensables puisque

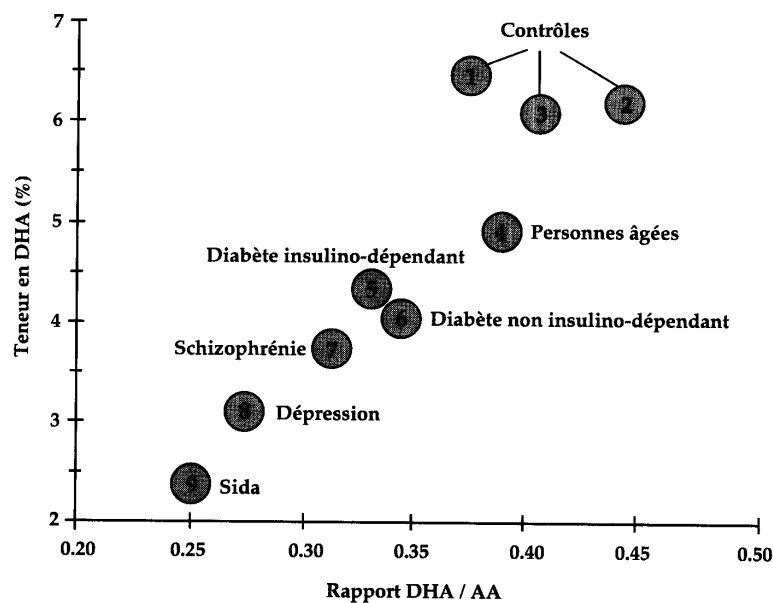


Figure 2.3 : Teneurs en DHA en fonction du rapport DHA/AA dans les phospholipides des globules rouges dans diverses situations physiopathologiques (d'après Polichetti et coll., 1998).

l'alimentation de la femme influence la composition lipidique de son lait (Cherian et Sim, 1996).

Apports recommandés en lipides

Les besoins quantitatifs en acides gras essentiels ont pu être évalués chez l'adulte et semblent faire maintenant l'objet d'un consensus international.

Au total, il est recommandé pour couvrir les besoins que 7 % de l'apport énergétique total, voire 10 % au plus, soit au maximum un tiers des acides gras totaux, soient sous la forme d'acides gras poly-insaturés, en proportions relatives adéquates (n-6/n-3: 5 à 10). L'acide oléique (C18 :1, n-9) représente la quasi-totalité des acides gras mono-insaturés présents dans l'organisme et l'alimentation. Il n'est pas essentiel dans le sens où l'organisme humain peut en réaliser la synthèse. Cependant, par le fait qu'il n'augmente pas, et même abaisse la cholestérolémie et le cholestérol LDL sans diminuer le cholestérol HDL, et qu'il est peu sujet à la peroxydation lipidique, il présente un intérêt nutritionnel de premier plan. Aussi, contrairement aux acides gras saturés et

poly-insaturés dont tout excès doit être évité, la consommation d'acide oléique est fortement encouragée: il pourrait ainsi représenter la moitié, voire plus de l'apport lipidique recommandé (30-35 % au plus de l'apport énergétique). Les besoins en acides gras indispensables sont en revanche toujours en cours d'étude chez l'homme et font encore l'objet de discussions. Les données actuelles françaises (Dupin et coll., 1992), qui sont en cours de révision, sont les suivantes: chez l'adulte et l'enfant, un apport minimal d'acide linoléique (C18 :2, n-6) de 3 à 6 % de l'apport énergétique total est recommandé; chez l'adulte ingérant 2 500 kcal/j (10 450 kJ/j), cela correspond à 8-16 g/j. Un apport minimal plus élevé (4,5 % à 6 % de l'apport énergétique) est recommandé pour les femmes enceintes et allaitantes. Chez les personnes âgées, la couverture des besoins, difficilement fiable aux apports énergétiques qui sont très variables, est estimée à 5-8 g/j. Le besoin du nouveau-né a été estimé en France à 2,7-5,4 % de l'apport énergétique total. Pour ce qui est de l'acide α -linoléique (C18 :3, n-3), les besoins des enfants et adultes sont couverts par des apports minimaux de 0,5 à 1% de l'apport énergétique, soit 1,4 à 2,7 g/j. Compte tenu des faibles réserves dans l'organisme humain, la valeur recommandée pour la femme enceinte ou allaitante est de 1-1,2 % de l'apport énergétique. Un apport de 0,7-1,2 g/j devrait couvrir les besoins de la personne âgée. Chez le nouveau né, les besoins correspondent à un apport minimal de 0,3 % à 1% de l'apport énergétique total.

On doit éviter des excès importants en l'un ou l'autre de ces acides gras essentiels pour deux raisons principales: l'une est la peroxydation que subissent les acides gras poly-insaturés, phénomène impliqué dans le caractère athérogène des lipoprotéines et dans l'hyperaggrégabilité plaquettaire. La seconde est la compétition entre les acides gras dans les cascades métaboliques, soit au niveau des enzymes communes assurant les transformations des n-6 et n-3, soit par exemple entre l'acide arachidonique et son précurseur l'acide linoléique pour l'incorporation dans les phospholipides membranaires. Aussi, l'on préconise à l'heure actuelle un rapport n-6/n-3 de l'ordre de 4-5 à 10.

Deux autres acides gras polyinsaturés de la famille n-3 présentent un caractère potentiellement indispensable: il s'agit de l'acide eicosapentanoïque EPA (C20 :5, n-3) et de l'acide docosahexanoïque DHA (C22 :6, n 3), dont les principales sources alimentaires sont les lipides de poisson et, à un degré moindre, des végétaux verts. Ces deux acides gras à très longue chaîne très insaturée peuvent être produits, mais parfois de façon insuffisante, par synthèse endogène à partir du précurseur (tableau 2.III), l'acide α -linoléique. Pour cela, chez le nouveau-né prématuré, il semble que l'EPA et le DHA aient un caractère indispensable maintenant reconnu. En revanche, la nécessité de l'ingestion de ces deux acides gras chez les nouveau-nés à terme et en bonne santé est encore en discussion. On peut penser que les quantités présentes

dans le lait maternel sont suffisantes, bien que faibles, pour couvrir des besoins normaux. La supplémentation des préparations à base de lait de vache en EPA et DHA, qui en est dépourvu naturellement, est en développement. Pour ces laits reconstitués, il semble qu'un objectif raisonnable soit, en particulier pour les nouveau-nés prématurés, d'apporter 700 mg d'acide linoléique, 50 mg d'acide α -linoléique, 60 mg d'AA et 40 mg d'EPA par jour et par kilo de poids. L'observation que des supplémentations en EPA/DHA conduisent à des diminutions des teneurs en acide arachidonique des lipides endogènes indique que la marge de manœuvre pour des supplémentations est probablement assez étroite.

En conclusion, les besoins énergétiques de l'organisme doivent en priorité être couverts par des apports en glucides digestibles, en priorité des amidons. Des glucides indigestibles (fibres alimentaires) doivent aussi être ingérés en quantité suffisante pour permettre une fonctionnalité optimale du tube digestif et moduler de façon bénéfique l'assimilation des glucides et des lipides. Cependant, dans des situations extrêmes, d'importants apports en lipides peuvent permettre d'atteindre des apports énergétiques élevés. En règle générale, des quantités modérées de lipides alimentaires sont suffisantes pour couvrir les besoins. Si les apports en acides gras saturés sont à limiter, les sources d'acides gras mono-insaturés sont à privilégier, ainsi que celles d'acides gras poly-insaturés, en veillant à des apports suffisants en acides gras poly-insaturés de la famille n-3.

BIBLIOGRAPHIE

- ASP NGL. Classification and methodology of food carbohydrates as related to nutritional affects.. *Am J Clin Nutr* 1995, 61 930S-937S
- CAGGIULA AW, MUSTAD VA. Effects of dietary fat and fatty acids on coronary artery disease risk and total and lipoprotein cholesterol concentrations: epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1997, 65 1597S-1610S
- CEDERHOLM TE, BERG AB, JOHANSSON EK, HELLSTROM KH, PALMBLAD JE. Low levels of essential fatty acids are related to impaired delayed skin hypersensitivity in malnourished chronically ill elderly people. *Eur j Clin Invest* 1994, 24 615-620
- CHERIAN G. SIM JS. Changes in the breast milk fatty acids and plasma lipids of nursing mothers following consumption of n-3 polyunsaturated fatty acid enriched eggs. *Nutrition* 1996, 12 8-12
- CHRISTOPHE A, ROBBERRECHT E. Current knowledge on fatty acids in cystic fibrosis. *In: Prostaglandins, lenkotrienes and essential fatty acids*. Ed. Pearson professional Ltd 1996, 129-138
- CONNOR WE. m-3 fatty acids and heart disease. *In: Nutrition and disease update heart disease*. KRITCHEVSKY D, KENNETH KC, Eds. AOCS Press, Champaign, Illinois, 1994, 1-42
- CUMMINGS JH. The effect of dietary fiber on fecal weight and composition. *In: CRC Handbook of Dietary Fiber in Human Nutrition*. SPILLER GA, CHEM D, Ed. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, 1986, 211-280
- CUMMINGS JH, ROMBEAU JL, SAKATA T. Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids. Cambridge University Press, 1995, 1-575
- CUMMINGS JH, ROBERFROID MB, ANDERSSON H. BARTH C, FERRO-LUZZI A et coll. A new look dietary carbohydrate: chemistry, physiology and health. *Eur J Clin Nutr* 1997, 51: 417-423
- DUPIN H. ABRAHAM J. GIACHETTI I. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 2ème édition. Ed. Lavoisier Technique et Documentation. Paris. 1992, 1-146
- ERICKSON KL, HUBBARD NE. Dietary fish oil modulation of macrophage tumoricidal activity. *Nutrition* 1996, 12: 34S-38S
- FAO/WHO Expert Consultation: fats and oils in human nutrition. Food and Agriculture Organization and World Health Organization, 1994, 1-147

FELDSTEIN TJ. Carbohydrate and alcohol content of 200 oral liquid medications for use in patients receiving ketogenic diets. *Pediatrics* 1996, 97: 506-511

FLATT JR Use and storage of carbohydrate and fat. *Am J Clin Nutr* 1995, 61:952S-959S

GARDNER CD, KRAEMER HC. Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis. *Arterios Thromb Vasc Biol.* 1995, 15 :1917-1927

GIOVANNUCCI E. WILLETT WC. Epidemiologic status on fat and breast cancer. *In: Nutrition Cancer.* Ed. Cerin, 1995, 101- 118

GIOVANNINI M, RIVA E. AGOSTONI C. Fatty acids in pediatric nutrition. *Pediatr Clin North Amer.* 1995, 42: 861-877

GIOVANNUCCI E. GOLDIN B. The role of fat, fatty acids, and total energy intake in the etiology of human colon cancer. *Am J Clin Nutr* 1997, 66: 1564S-1571S

GRIMBLE RF. Nutrition and cytokine action. *Nutr Res. Rev* 1990, 3: 193-210

GRUNDY SM. Lipids and cardiovascular disease. *In: Nutrition and disease update: heart disease.* KRITCHEVSKY D, KENNETH KC, Eds. AOCS Press, Champaign, Illinois, 1994, 211-246

HOLMAN RT, JOHNSON SB. Linolenic acid deficiency in man. *Nutr Rev* 1982, 40:144-147

HOLMAN RT. The slow discovery of the importance of ~ 3 essential fatty acids in human health. *J Nutr* 1998, 128: 427S-433S

JENKINS DJA, WOLEVER TMS, TAYLOR RH, BARKER H. FIELDER H et coll. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981, 34: 362-366

JEPPESEN PB, CHRISTENSEN MS, HOY CE, MORTENSEN PB. Essential fatty acid deficiency in patients with severe fat malabsorption. *Am J Clin Nutr* 1997, 65: 837-843

KNAPP HR. Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 1997, **65**: 1687S-1698S

LAIRON D. Les fibres alimentaires. *La Recherche* 1990, 21: 284-292

LAIRON D, BARRY JL. Dietary fibre intake in France. *In: Dietary fibre intakes in Europe, COST 92 action.* Ed. Commission of the European Communities 1993, 49 52

LAIRON D. Dietary fibres: effects on lipid metabolism and mechanisms of action. *Eur J Clin Nutr* 1996a, 50: 125-133

LAIRON D. Nutritional and metabolic aspects of postprandial lipemia. *Reprod Nutr Develop* 1996b, 36: 345-355

LAIRON D, MEKKI N. Lipides alimentaires: sources et besoins. *Cah Nutr Diet* 1996,3 1: 248-256

MESSING B. BILLAUX MS. Biodisponibilité des glucides des aliments. Ed. Arnette Black-well, 1996, 1-115

MEYDANI SN. Dietary modulation of cytokine and biological functions. *Nutr Rev* 1990, 48: 361-367

POLICHETTI E. GERBI A, GENTRY A, DONNAREL G. PIERONI G. Erythrocytes PUFA status in the elderly. 3^r] ISSFAL Congress. June 1-5, 1998, Lyon, France

ROLLS B. Carbohydrates, fats, and satiety. *Am J Clin Nutr* 1995, 61: 960S-967S

STUBBS RJ. Dietary macronutrients and glucostatic control of feeding. *Proc Nutr Soc* 1996, 55: 467-483

WILLETT WC. Specific fatty acids and risks of breast and prostate cancer: dietary intake. *Am J Clin Nutr* 1997, 66: 1557S-1563S

WOLEVER TMS. Glycaemic index of 102 complex carbohydrate foods in patients with diabetes. *Nutr Res* 1994, 14: 651-659

WOLEVER TMS, JENKINS DJA. Effect of dietary fiber and foods on carbohydrate metabolism. In: CRC Handbook of Dietary Fiber in Human Nutrition. SPILLER GA, CHEM D, Eds. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, 1986, 87-120

WOLTIL HA, VAN BEUSEKOM CM, SCHAAFSMA A, MUSKIET FAJ, OKKEN A. Long-chain polyunsaturated fatty acid status and early growth of low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 1998, 157 :146-152

3

Besoins, carences et supplémentations en vitamines et minéraux

L'un des problèmes majeurs posés par l'évaluation des apports nutritionnels conseillés en micronutriments est l'évaluation du statut à partir d'outils biologiques sensibles et spécifiques. Ainsi, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de marqueur unique et c'est plutôt sur la conjonction d'arguments cliniques et biologiques, ainsi que sur les résultats d'enquêtes épidémiologiques et de travaux de recherches cliniques réalisés dans les différentes situations où existe une malnutrition que sont définis les besoins d'une population. La carence en micronutriments, souvent isolée, est dans les pays développés le résultat d'une malabsorption augmentant les pertes ou, plus rarement, d'une augmentation des besoins non compensés par les apports. Le diagnostic clinique d'une carence, que celle-ci soit isolée ou associée à une dénutrition globale, est souvent difficile, car les signes cliniques sont très variés et plus ou moins présents selon les individus et les situations pathologiques associées. Ainsi, par exemple, une carence en coenzyme B peut être « inaugurée » cliniquement par une anémie, par une neuropathie périphérique ou encore par des signes digestifs ou une atteinte de l'état général. L'évolution des méthodes biologiques d'évaluation du statut en micronutriments a permis également de définir des états subcarenciels et des états carenciels infracliniques, contribuant ainsi à la définition de groupes à risques où se pose le problème d'un dépistage et d'une supplémentation systématique (Le Moël et coll., 1998).

Nous envisagerons successivement les principales vitamines responsables de carences en France, puis nous aborderons trois situations où ont été évoquées des carences en micronutriments: la grossesse, les maladies cardiovasculaires et le cancer.

Généralités

Les besoins journaliers en micronutriments représentent la dose minimale quotidienne requise pour prévenir l'installation d'une carence. Les besoins

sont variables selon les individus et les populations de l'ensemble du globe, et dépendent de facteurs nutritionnels, génétiques et environnementaux. Afin de permettre la couverture des besoins sur l'ensemble d'une population, les apports quotidiens moyens sur une période de temps prolongée, nécessaires à la prévention de la carence, définissent le concept d'apport nutritionnel conseillé. Ils correspondent théoriquement aux besoins journaliers moyens + 2 déviations standards.

Besoins journaliers et apports conseillés

L'évaluation des apports nutritionnels conseillés pour les micronutriments est particulièrement difficile. Elle nécessite de disposer de moyens efficaces pour déterminer le statut en micronutriments. Parmi ces moyens, on peut citer la courbe de croissance (pour les enfants), la concentration sanguine et plasmatique en micronutriments, la concentration dans les cheveux et les phanères avant et après complémentation en micronutriments, la balance chimique, la détermination de perturbations des systèmes dépendants du statut en micronutriments, tels que le système immunitaire, les signes cliniques objectifs et les troubles cognitifs du comportement (O'Dell, 1996). La méthode la plus utilisée a été jusqu'à ce jour la balance chimique, particulièrement pour les éléments traces minéraux. Elle est cependant limitée par l'impérative nécessité d'une détermination précise des pertes, souvent difficile à mettre en œuvre, et par une évaluation des ingesta à partir de tables de composition où il est difficile de tenir compte de la biodisponibilité, du fait d'interférences entre micronutriments, macronutriments et fraction non digestible de l'alimentation (Aras et Olmez, 1995; Shimbo et coll., 1996). Les apports nutritionnels conseillés sont en cours de réévaluation aux États-Unis ainsi qu'en France. Les données qui seront indiquées ici, datant en général de 1989, seront donc prochainement révisées.

Les dosages sur prélèvements biopsiques, notamment les prélèvements hépatiques, sont d'excellents indicateurs pour des éléments traces comme le fer, le cuivre et le sélénium, mais évidemment impossibles à mettre en œuvre en dehors d'un contexte pathologique. La détermination des marqueurs sériques est souvent utile, mais non suffisante, car le taux circulant, à l'exception du fer, n'est pas représentatif des stocks tissulaires de l'organisme entier (O'Dell, 1996).

L'utilisation d'isotopes stables pour mesurer les pools et la compartimentation des éléments traces minéraux est un outil sophistiqué et précis, mais onéreux et uniquement accessible à des laboratoires très spécialisés. On peut utiliser plusieurs isotopes stables pour un élément trace donné; par exemple, L'administration de zinc 67, 68 et 70 permet de faire la part de l'excrétion, de l'absorption et de la répartition dans les différents compartiments. Finalement, ces techniques s'avèrent soit trop imprécises, soit trop complexes pour permettre une évaluation du statut sur un échantillonnage suffisamment large

de la population. L'outil épidémiologique réalisé à partir d'enquêtes, telle

SU.VI.MAX, s'avère particulièrement utile dans la mesure où il permet de confronter des marqueurs biologiques simples aux ingesta et au statut clinique de la population considérée. Les besoins journaliers dépendent de plusieurs facteurs de variabilité.

Il existe de nombreuses interactions entre les différents micronutriments, mais également entre les micro- et les macronutriments et la fraction non digérée de l'alimentation. Ainsi, par exemple, le zinc influe sur l'absorption en folates, la vitamine C sur celle du fer, les phytates et les oxalates sur un grand nombre de nutriments... La biodisponibilité d'un micronutriment doit tenir compte également du rendement digestif de l'absorption et, par conséquent, du rendement physiologique propre à chaque individu. C'est ainsi que la biodisponibilité des micronutriments chez le sujet âgé ne peut être extrapolée à partir de celle déterminée chez les adultes d'âge inférieur. De même, le statut métabolique conditionne les besoins et l'évaluation du statut en micronutriments dans différentes circonstances de la vie, permettant de définir des groupes à risques, où les besoins sont augmentés sans augmentation des pertes. Ainsi, la croissance de l'enfant, la grossesse, l'allaitement, l'exercice physique intense et répété sont des circonstances où le statut métabolique est modifié.

Facteurs étiologiques d'une carence

Si l'inadéquation entre les besoins et les pertes est un cas possible de carence infraclinique et/ou de sub-carence dans la population, les carences en micronutriments sont souvent le résultat d'une augmentation des pertes secondaires à une pathologie digestive entraînant une malabsorption. D'un point de vue physiopathologique, les gastrites chroniques avec hypochlorhydrie affectent notamment l'assimilation du fer, du calcium, de la vitamine B12 et des folates. L'insuffisance pancréatique peut, dans le cas d'une malabsorption globale, affecter l'absorption des vitamines liposolubles. Les pathologies hépatobiliaires et pancréatiques peuvent, en interrompant la circulation entéro-hépatique, provoquer une perte de micronutriments tels que la vitamine A, la vitamine D, les folates, la vitamine B12 excrétés dans la bile. Les atrophies villositaires, les entérocolites, mais aussi les séquelles de traitements médico-chirurgicaux (grêle inflammatoire, grêle court, syndrome de l'anse borgne, grêle radique) peuvent également être responsables d'un syndrome de carence par malabsorption souvent multiple en micronutriments (Guéant et coll., 1998).

Enfin, un dernier élément est à prendre en compte dans la survenue d'une carence. Les stocks tissulaires en micronutriments sont très variables selon le type de micronutriments conseillés et ces stocks peuvent être diminués dans certaines pathologies. Le foie est un site de stockage prédominant pour un grand nombre de micronutriments, parmi lesquels la vitamine A, les coenzymes B, le fer. Ainsi, les hépatopathies chroniques, notamment celles provoquées par l'alcoolisme, peuvent constituer une cause favorisante de carence

par diminution des capacités de stockage. Le délai d'apparition entre l'installation d'un déficit apports/besoins et l'apparition d'une carence clinique varie en fonction de ces stocks tissulaires. Classiquement, on considère que les carences en vitamines hydrosolubles apparaissent plus précocement que les carences en vitamines liposolubles, car leurs stocks tissulaires sont plus faibles (Alpers et coll., 1995).

Diagnostic positif d'une carence en micronutriments

Le diagnostic positif d'une carence repose sur des arguments essentiellement cliniques et biologiques, voire paracliniques. Ces signes sont très variables selon le micronutriment considéré et/ou l'existence d'un syndrome de carence affectant plusieurs nutriments. Sur le plan biologique, trois types de tests apportent une contribution au diagnostic positif: le dosage des micronutriments dans le sang, le dosage d'effecteurs métaboliques et les tests enzymatiques de complémentation.

Dosage des micronutriments dans le sang

Selon les cas, ces dosages se font par spectrométrie d'absorption atomique (éléments traces minéraux), par méthodologie microbiologique (coenzymes B), radio-immunologique (vitamine D3, vitamine B12, folates), radio-enzymatique (vitamine B6) ou par CLHP (la plupart des vitamines). La CLHP est de mise en œuvre plus difficile, mais elle est, en général, une méthode de choix, car elle permet de séparer les différentes formes circulantes (vitamers), coenzymatiques ou non, des vitamines, dont certaines constituent d'excellents paramètres d'appréciation de leur métabolisme. Citons notamment le dosage des vitamers de la riboflavine, des folates, de la vitamine B12, de la vitamine A, de la vitamine D. Le dosage dans les érythrocytes est une approche très indirecte de l'évaluation du stock tissulaire, il se pratique notamment pour les folates, pour la vitamine B12, pour la vitamine B1.

Dosage d'effecteurs métaboliques

Le dosage d'effecteurs métaboliques intervient souvent en complément des dosages sériques, ainsi peut-on doser les acides organiques urinaires pour évaluer le statut en coenzymes B. notamment en thiamine et en riboflavine. L'acide lactique, le pyruvate, l' α -cétoglutarate et l'alanine, sont des marqueurs indirects de la carence en vitamine B1. L'homocystéine, l'acide méthylmalonique et la cystathionine sont des marqueurs utiles au dépistage des carences en folates, vitamine B12 et vitamine B6 (Schneede et coll., 1994).

Tests de complémentation enzymatique

Les tests de complémentation sont parfois de meilleurs indicateurs d'une carence tissulaire que le taux circulant de la vitamine ou de l'élément trace considéré. Les activités enzymatiques sont déterminées avant et après complémentation en micronutriments, permettant la détermination d'un rapport α

36

entre, respectivement, l'activité en présence ou en absence du micronutriment. Le rapport augmente en situation de carence. Ces tests concernent la transcétolase

érythrocytaire pour la vitamine B1, la glutathion réductase pour la vitamine B12 et les transaminases érythrocytaires pour la vitamine B6.

Diagnostic étiologique d'une carence

Il repose sur la mise en évidence d'une malabsorption en micronutriments et fait appel à des tests de charge (Guéant et coll., 1998). Le test de charge le plus connu est le test de Schilling qui permet de dépister la malabsorption en vitamine B12 par ingestion de vitamine B12 radiomarquée au cobalt 57 ou 58. L'excrétion urinaire du traceur est déterminée après saturation des protéines de transport endogènes par injection de vitamine B12 non radioactive.

D'autres tests de charge sont également utiles: test de charge en rétinol, avec dosage du rétinol plasmatique, avant et cinq heures après l'administration de rétinyl palmitate afin de déterminer un index RDR (réponse relative à la dose). D'autres tests de charge existent, comme ceux évaluant l'absorption des folates et l'absorption du fer, avec mesure de la concentration plasmatique du fer après ingestion de fer ferrique comparée à celle du fer ferreux.

Les dosages des protéines de transport et des enzymes cibles sont souvent utiles pour le diagnostic des maladies génétiques affectant soit le transport, soit l'activité métabolique du co-enzyme ou de l'élément trace minéral.

Plus récemment ont été mises au point des techniques de génotypage des protéines de transport et des enzymes cibles qui permettront, dans un avenir proche, de tenir compte des facteurs génétiques dans la définition des besoins et de l'identification de groupes à risques. Cela concerne notamment le génotypage de la MTHFR (méthylène tétrahydrofolate réductase) et de la transcobalamine.

Les tests cellulaires réalisés souvent sur fibroblastes permettent de rechercher les anomalies du transport et du métabolisme intracellulaire des coenzymes. Ils consistent à étudier l'incorporation de précurseurs métaboliques radiomarqués et de déterminer le taux de conversion en produit métabolique. Ces taux sont notamment utiles pour dépister les affections congénitales du transport intracellulaire des cobalamines.

Carences en principaux micronutriments inorganiques

Les carences en principaux micronutriments concernent le calcium, le magnésium, le fer et le zinc. Elles peuvent résulter d'une baisse d'apport nutritionnel ou de circonstances pathologiques ou physiopathologiques qui augmentent les besoins

.37

Calcium

Les besoins en calcium, cation majoritaire du tissu osseux, sont corrélés aux apports énergétiques. Le calcium est principalement apporté par les aliments d'origine lactée, ainsi que par les fruits et légumes, la viande et le poisson. L'absorption du calcium dépend du pH gastrique. À pH acide, inférieur à 3,5, le citrate et le phosphate de calcium sont solubles et le calcium est sous forme ionisée. Le rôle de la caséine est mal précisé, ainsi que l'effet de l'hydrolyse de la caséine par la pepsine. À pH neutre, le calcium est principalement sous forme de phosphate de calcium en suspension dans des micelles de caséine. Le calcium peut également se complexer avec d'autres anions tels que le citrate. Le calcium d'origine végétale peut se complexer avec des phytates, des oxalates et autres fibres non digestibles qui peuvent diminuer sa biodisponibilité. Dans les aliments d'origine animale, le calcium est complexé avec les protéines et il est probable que l'hydrolyse des protéines augmente sa biodisponibilité. La digestion des lipides affecte également l'absorption du calcium. En effet, le calcium peut coprécipiter avec les acides gras. À l'opposé, le lactose, le fructose et le glucose ont un effet favorable sur l'absorption du calcium (Alpers et coll., 1995).

Parmi les sources principales de calcium dans l'alimentation, on citera les yaourts, les fromages, le lait, les fruits secs, le chocolat. Les apports moyens journaliers sont estimés à 800 mg/j chez l'adulte; ils sont compris entre 800 et 1500 mg/j chez le sujet âgé, sans qu'il y ait de consensus (Aras et Olmez, 1995). Les apports nutritionnels sont augmentés de respectivement 300 et 200 mg/j au cours de la grossesse et de l'allaitement. Ils augmentent de 400 à 800 mg/j au cours de la première décennie et se situent à 1 200 mg/j pendant la période de croissance de l'adolescence.

L'évaluation du statut en calcium repose sur le dosage du calcium ionisé plasmatique. Le calcium non ionisé est complexé aux protéines de manière pH-dépendante, ce qui explique que l'acidose ou l'hypoprotéïnémie peuvent donner une fausse hypocalcémie. La phosphatase alcaline sérique représente à la fois l'activité enzymatique d'origine hépatique et d'origine osseuse. Il y a une augmentation de cette activité en cas de résorption du tissu osseux. L'élévation de l'activité est observée pour une modification importante du statut en calcium et la détermination des isoenzymes par électrophorèse permet de faire la part entre les activités d'origine hépatique et osseuse. Le dosage en PTH (hormone parathyroïdienne) est également utile en cas d'hypercalcémie, ainsi que le dosage de la 25 OH-D₃ et de la 1,25 OH₂-D₃. En cas de carence d'apport ou de malabsorption en calcium, on observe une hypocalcémie, une hypophosphatémie, une diminution de la vitamine D et une augmentation de la parathormone dans le sang. L'hypocalcémie provoquée par une hypoparathyroïdie s'accompagne d'une hyperphosphatémie et d'une diminution de la parathormone Crique. Il est utile de pouvoir estimer la densité

38

osseuse par absorptiométrie biphotonique ou par tomодensitométrie. Parmi les aires osseuses, la colonne lombaire est classiquement utilisée comme aire de référence.

Les principales causes de carence en calcium sont les carences d'apport, dans la mesure où les apports sont souvent proches des besoins. Toutes les circonstances

pathologiques ou physiopathologiques qui augmentent les besoins en calcium sont donc susceptibles de générer une carence. La carence en vitamine D s'accompagne d'une carence en calcium à la fois par trouble de l'absorption, trouble du métabolisme et trouble de l'incorporation osseuse du calcium. Ainsi, on décrit deux types d'ostéoporose: le type 1 correspond principalement à la ménopause avec une densité osseuse normale ou subnormale, une diminution de la parathormone sérique, une calcémie normale ou diminuée et un effet favorable du traitement œstrogénique; au contraire, l'ostéoporose de type 2 concerne le sujet âgé, se traduit par une diminution de la densité osseuse, la survenue fréquente de fractures (col du fémur notamment), une augmentation du taux de parathormone sérique, une diminution du taux de vitamine D sérique et un effet favorable du traitement combiné par vitamine D et apport calcique.

L'intérêt d'une supplémentation en calcium pendant et après la période d'allaitement était classiquement admis. Cependant, un travail récent a montré que chez des femmes recevant un apport alimentaire insuffisant, inférieur à 800 mg/j, une supplémentation de 1 000 mg/j n'avait pas d'effet significatif sur la densité osseuse, à la fois pendant et après l'allaitement. Il n'y avait pas non plus d'effet sur le contenu en calcium du lait maternel. Dans cette étude, le groupe de femmes allaitantes était comparé à un groupe de femmes non allaitantes, et la densité osseuse était déterminée respectivement au bout de 3 mois et 6 mois de post-partum (Prentice, 1991; Kalkwarf et coll., 1997). La supplémentation en calcium est cependant de plus en plus utilisée, à la fois dans la prévention de l'ostéoporose et pour son effet protecteur vis-à-vis de l'hypertension artérielle. Un effet protecteur du calcium vis-à-vis des cancers colo-rectaux a également été évoqué et pourrait être expliqué par une modification de l'excrétion en acides biliaires, avec notamment une diminution de l'acide chénodésoxycholique et de l'acide lithocholique (Lupton et coll., 1996).

Magnésium

Comme pour le calcium, les apports en magnésium sont étroitement corrélés aux apports énergétiques. Les principales sources en magnésium sont la viande, les produits de la mer, les végétaux, les fruits secs, les céréales. Le magnésium est complexé aux protéines et aux fibres, ainsi qu'aux porphyrines dans les plantes. L'absorption a lieu principalement au niveau de l'intestin distal, au contraire du calcium. Comme pour le calcium, il existe une complexation avec des anions, notamment les phosphates, les phytates et les oxalates, qui peuvent retarder son absorption. L'absorption est passive, mais il

39

existe une interférence avec celle du calcium. Le stock de l'organisme en magnésium est estimé à 2 000 mEq, dont plus de 90 % au niveau intracellulaire, ce qui explique la difficulté à évaluer le statut en magnésium et illustre la faible valeur de la concentration du magnésium sérique. Le contenu du magnésium dans les cellules mononucléées sanguines semble être plus représentatif du statut.

L'excrétion urinaire du magnésium dépend des apports et de l'absorption en l'absence de pathologie rénale (Shils et Rude, 1996).

Les principales causes de carence en magnésium sont les malabsorptions et la pathologie rénale par diminution de la réabsorption tubulaire. La maladie alcoolique chronique est également une cause classique plurifactorielle, à la fois digestive, rénale et métabolique, et avec diminution des apports. La carence d'apport, en dehors de ce contexte, est en revanche exceptionnelle. Certains traitements peuvent provoquer une carence en magnésium: diurétiques, cysplatine, aminoglycoside, amphotéricine (Al-Ghamdi et coll., 1994).

Plusieurs travaux ont évoqué le rôle possible d'une carence relative en magnésium par un apport insuffisant dans les maladies cardiovasculaires et dans l'hypertension, mais ceci reste très controversé. Deux études randomisées ont utilisé du magnésium intraveineux chez des patients présentant un infarctus du myocarde, avec des effets thérapeutiques discutables. L'effet du magnésium portait sur la diminution de la morbidité, de la mortalité et de la survenue de troubles du rythme (Shils et Rude, 1996). Parmi les effets biologiques évoqués, la carence en magnésium provoquerait une prolifération endothéliale, une altération des fibres d'élastine, une augmentation de l'infiltrat inflammatoire et des calcifications. De plus, le magnésium affecterait la sécrétion de PDGF (*Platelet-derived growth factor*) au niveau des myocytes (Yokoyama et coll., 1996). Il faut cependant se poser le problème d'un déficit en magnésium, en cas de pathologie digestive, notamment en cas de diarrhée chronique, stéatorrhée, syndrome de grêle court ou fistule. L'alimentation parentérale nécessite également une supplémentation en magnésium. Une hypomagnésémie ou déficit en magnésium peut provoquer une hypokaliémie et une hypo-calcémie réfractaires qui ne peuvent être traitées que par une supplémentation en magnésium. Un déficit en magnésium est depuis longtemps supposé être associé aux diabètes de type 1 et de type 2. L'hypomagnésémie semble plus fréquente dans les diabètes mal contrôlés et pourrait aggraver le syndrome d'insulinorésistance (Tostello, 1996).

Fer

Au contraire des autres oligo-éléments, la régulation du statut en fer est la seule qui porte principalement sur l'adaptation de l'absorption intestinale. Les principales pertes sont digestives, urinaires et cutanées, et, chez la femme, menstruelles. Les besoins en fer, estimés à partir des pertes quotidiennes, sont donc très variables. Les apports nutritionnels conseillés varient entre 6 mg dans la première décennie, 15 mg dans la deuxième décennie, 15 mg chez la

40

femme adulte préménopausique et 10 mg chez l'adulte. Les besoins quotidiens sont fortement augmentés, à 30 mg, pendant la grossesse. Dans l'alimentation de type occidentale, le fer est apporté à la fois par les végétaux, tels que les céréales, les haricots verts, certains fruits (abricots, fruits secs), et par la viande (Lynch et Baynes, 1996). L'absorption du fer est fortement favorisée par l'acide ascorbique qui réduit le fer ferrique en fer ferreux. Environ 40 % à 70 % du fer est sous forme hémérique et subit une absorption qui pourrait mettre en jeu un récepteur digestif spécifique. L'absorption du fer ionique est plus complexe. Le fer ferrique est réduit

en fer ferreux sous l'influence du pH acide de l'estomac. L'acide ascorbique joue un rôle adjuvant très efficace. Il existe une interférence avec les autres oligo-éléments minéraux: le molybdène, le nickel et le cuivre (Bonkovski et coll., 1996). L'absorption est optimale au niveau du grêle proximal. Le rendement digestif ou la biodisponibilité du fer ionique est inférieure à celle du fer héminique, et le fer incorporé dans les aliments, tels que les céréales, a souvent une mauvaise biodisponibilité (Donovan et Gibson, 1995). Un certain nombre d'autres nutriments peuvent diminuer son absorption, tels que le calcium, les phosphates, les phytates, les polyphénols contenus dans le thé (Gabrielli et De Sandre, 1995). Les traitements médicamenteux par anti-acides diminuent également cette absorption. L'évaluation du statut en fer comprend classiquement la détermination des taux sériques de fer, de transferrine, sa protéine de transport au niveau sanguin et de ferritine, protéine reflet des stocks intracellulaires. S'y adjoint l'évaluation du coefficient de saturation en fer de la transferrine. En cas de carence en fer, il existe une diminution du coefficient de saturation du fer sérique et de concentrations sériques en transferrine et en ferritine. Plus récemment, un nouveau marqueur du statut en fer a été proposé, il s'agit du récepteur soluble de la transferrine dont la concentration sérique est théoriquement corrélée au stock en fer de l'organisme. Ce marqueur extrêmement sensible, mais non spécifique, car également augmenté dans certaines hémopathies, permettra probablement de réviser les données actuelles sur les apports nutritionnels conseillés (Lynch et Baynes, 1996).

La carence en fer, outre l'anémie hypochrome microcytaire, peut être responsable de syndromes variés, notamment de troubles cognitifs, troubles de la croissance staturale-pondérale, alopecie, asthénie, anorexie, troubles de l'immunité avec sensibilité aux infections, stomatite, koïlonychie.

Les carences en fer sont classiquement fréquentes dans plusieurs groupes à risque, dont les enfants en période de croissance, les femmes en période d'activité génitale et les femmes enceintes. Cependant, dans certains pays, dont les Etats-Unis, la supplémentation en fer par l'intermédiaire d'aliments enrichis ou de gélules multivitaminiques est fréquente. Il semble d'autre part, selon certains auteurs, que les apports nutritionnels conseillés soient surestimés (Lynch et Baynes, 1996). Récemment, des données épidémiologiques ont suggéré qu'une augmentation, même modeste, dans les stocks de fer de l'organisme, dans une proportion considérée jusqu'à présent sans effet secondaire,

41

serait un possible facteur de risque de maladie coronarienne ischémique et de cancer. Ainsi, certains recommandent désormais de réviser les apports nutritionnels conseillés en fer chez l'adulte masculin et chez la femme en période de grossesse et d'allaitement (Lynch et Baynes, 1996). La carence en fer semble plus fréquente dans la dénutrition protéino-énergétique. Par ailleurs, elle serait responsable de troubles du développement chez l'enfant, mettant en cause l'acquisition des fonctions motrices et cognitives. Récemment, Bruner et coll. (1996) ont montré qu'une supplémentation en fer de jeunes adolescentes avait un effet significatif sur les fonctions cognitives, dans un contexte de carence relative avec ferritinémie basse et absence de syndrome anémique. Les troubles cognitifs fréquemment

observés dans la malnutrition pourraient ainsi être en rapport avec les carences en fer (Pollitt, 1993, 1995; Adamson, 1996).

Les principales causes de carence en fer sont, outre l'augmentation des besoins en rapport avec la croissance, les saignements d'origine gynécologique ou la grossesse, l'augmentation des pertes ou les saignements digestifs (hémorroïdes...) ou autres (épistaxis, hématuries). Les syndromes de malabsorption peuvent s'accompagner de carence en fer, c'est notamment le cas de la maladie cœliaque et des gastrites chroniques. Les carences en fer semblent également relativement fréquentes chez les enfants végétariens (Nathan et coll., 1996).

Zinc

Le zinc est l'élément trace le plus abondant, après le fer, dans l'organisme. Il intervient comme cofacteur dans l'activité de nombreuses enzymes et joue un rôle essentiel, y compris au niveau de la régulation des gènes. Ceci explique que la carence en zinc puisse se manifester par des symptômes très variés, en dehors d'une affection génétique très rare, l'acrodermatite entéropathique, qui met en cause son absorption. Les besoins en zinc sont estimés à 15 mg/j chez l'adulte de sexe masculin et 12 mg/j chez la femme, les apports nutritionnels conseillés étant à rapporter au poids. Les besoins sont augmentés chez l'enfant en période de croissance et chez le prématuré (Prasad, 1996; Wastney et coll., 1996) et la période de développement foetal est particulièrement cruciale, notamment les vingt premières semaines de gestation (Nishi, 1996; Golub et coll., 1995~). Les apports nutritionnels conseillés sont ainsi augmentés de 3 mg par jour pendant la grossesse et de 7 mg par jour pendant l'allaitement (Prasad, 1996).

La biodisponibilité du zinc alimentaire est d'environ 30 % à 40 %. Le zinc est présent dans de nombreux aliments, principalement dans les dérivés du lait, les œufs, les fruits secs, les fruits de mer, les abats, les céréales. Le lait maternel est pauvre en zinc. Les apports quotidiens sont proches des apports nutritionnels conseillés. L'évaluation du statut en zinc repose sur la mesure du zinc plasmatique qui est un signe tardif de la carence en zinc. La charge en zinc des neutrophiles a été proposée, mais reste peu utilisée.

42

L'excrétion urinaire du zinc est également peu utile. Le dosage du zinc dans les phanères est possible mais reste du domaine de la recherche. L'absorption du zinc se fait principalement au niveau du grêle proximal, à la fois par un mécanisme saturable spécifique et un mécanisme non saturable. Il existe une métallothionéine au niveau de la bordure en brosse qui lie le zinc en compétition avec le cuivre. Ceci explique l'efficacité d'un traitement par le zinc pour diminuer l'absorption du cuivre dans la maladie de Wilson. L'absorption du zinc est également diminuée par les phosphates, les phytates, les acides aminés. Dans le plasma, le zinc se lie à l' α_2 microglobuline et à la transferrine, mais 60 % sont associés de façon très labile à l'albumine. Il est stocké dans le foie par une métallothionéine.

Les manifestations cliniques de carence en zinc sont très variées et peuvent être cutanées ou muqueuses: eczéma, ulcérations, atrophie muqueuse. On décrit également des troubles de la croissance, un hypogonadisme, des troubles neurologiques (syndrome confusionnel, dépression), des troubles des phanères avec alopecie, un syndrome dysimmunitaire avec une sensibilité accrue aux infections.

Les principales causes de carence en zinc sont, outre la malnutrition dans les pays en voie de développement où il existe une carence d'apport (Chevalier, 1995), les syndromes de malabsorption, les maladies inflammatoires digestives, les syndromes néphrétiques, la maladie alcoolique au stade de cirrhose hépatique décompensée et l'hémodialyse.

Autres micronutriments inorganiques

Les apports en iode sont étroitement dépendants de la teneur de l'eau en iode. Les apports nutritionnels conseillés sont de 100,ug par jour chez l'adulte et l'adolescent, de 60 à 100,ug chez les enfants de 1 à 10 ans et de 35 à 40,ug chez le nourrisson. Les manifestations de la carence sont polymorphes (Delange, 1994). Elles incluent outre les dysfonctions thyroïdiennes, le goitre endémique et le crétinisme, des troubles du développement mental, ainsi que des troubles cognitifs, une augmentation de la mortalité périnatale et infantile et une diminution de la fertilité (Dunn, 1994). Le goitre endémique est la résultante de plusieurs facteurs et n'est pas expliqué uniquement par une adaptation à la carence en iode. Il existe un trouble de la synthèse de la thyroglobuline, de la sécrétion en iode et en hormones thyroïdiennes. L'adaptation de la thyroïde à un apport insuffisant en iode comporte une augmentation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes. La synthèse préférentielle est la sécrétion de triiodothyronine et l'augmentation de sécrétion de TSH qui participent, à long terme, à la genèse du goitre (Dumont et coll., 1995; Kristensen et coll., 1995). Des facteurs aggravants peuvent s'additionner, notamment l'existence d'auto-anticorps et l'existence d'une carence surajoutée en sélénium. Les carences modérées en iode peuvent être responsables de troubles cognitifs et d'un déficit intellectuel en l'absence de signe évident de crétinisme endémique. Les groupes à risque de carence en iode sont les

43

femmes enceintes, les nouveau-nés et les enfants en période de croissance. Le statut en iode a été récemment évalué dans les pays européens (Delange, 1994). L'un des marqueurs les plus utiles est la concentration urinaire en iode. L'excrétion urinaire était supérieure à 100,ug par jour dans les Pays-Bas, la Finlande, la Suède et la Suisse. L'Allemagne et les pays du sud de l'Europe présentent les taux d'excrétion les plus bas. Il existe par ailleurs des zones endémiques de carence en iode, notamment en Belgique, en France, dans le Royaume -Uni et dans les pays de l'Est européen. Il semble que le risque de cancer de la thyroïde, lors d'un accident nucléaire, soit augmenté lors des carences en iode. La meilleure prévention de la carence en iode est l'addition du sel de cuisine dans une proportion d'une part d'iodure pour 10 000 à 50 000 parts de sodium (Dunn, 1996). Il serait souhaitable

que le même type de démarche soit fait dans l'industrie alimentaire, notamment l'industrie des fromages, du pain et des aliments d'élevage.

La teneur en cuivre des aliments est très variable. Il est principalement présent dans la viande, le chocolat, les fruits de mer et sa teneur est faible dans le lait de vache. Les apports nutritionnels conseillés sont fonction des apports énergétiques chez l'enfant, ils sont de l'ordre de 0,3,umole par kilojoule. Le syndrome de Menkes est une cause génétique liée au chromosome X de carence en cuivre par malabsorption et troubles du transport. L'évaluation du statut en cuivre est classiquement réalisée par détermination des concentrations sériques en cuivre et en céruléoplasmine (Olivares et Uauy, 1996; Linder et Hazegh-Azam, 1996). Les cas de carence en cuivre sont multiples; parmi ceux-ci, les carences d'apport et les syndromes de malabsorption sont les cas les plus fréquents. L'augmentation des besoins, conjointement à une capacité de stock hépatique limitée, explique la fréquence des carences en cuivre chez les prématurés. Les carences d'apport chez l'enfant sont notamment dues à des apports alimentaires comportant une fraction excessive en produits dérivés du lait de vache. Les suppléments oraux en zinc, en fer et en vitamine C diminuent l'absorption du cuivre et constituent un facteur aggravant. On décrit également des carences en cuivre dans la maladie cœliaque, la mucoviscidose, le syndrome du grêle court, les diarrhées chroniques. Les effets de la carence en cuivre sont très variables. Ils comportent, entre autres, une anémie, une neutropénie, des troubles du métabolisme osseux avec Ostéoporose, des fractures des os longs (Percival, 1995). Il existe également, plus rarement, une hypopigmentation cutanée, une hypotonie, des troubles de la croissance, une augmentation de la sensibilité aux infections, des troubles du métabolisme des lipoprotéines. La production d'interleukine 2 serait également diminuée en cas de carence en cuivre (O'Dell, 1994).

Les apports en sélénium sont très variables selon les régions et dépendent notamment de la teneur en sélénium du sol (Burk, 1993). Ce micronutriment joue un rôle important dans le métabolisme des radicaux libres, car il est nécessaire à la synthèse de sélénoprotéines, telles que la glutathion peroxydase, et à la synthèse d'un ARN de transfert correspondant à l'incorporation

44

de sélénocystéine dans les protéines (Badmaev et coll., 1996). Les apports sont de l'ordre de 50 à 200,ug par jour dans les pays industrialisés, mais dans certains de ces pays, telle la Nouvelle-Zélande, la teneur en sélénium du sol est basse et les apports sont de l'ordre de 25,ug par jour. Dans une région de la Chine, les apports sont très bas, de l'ordre de 7,ug par jour (Levander et Whanger, 1996). La carence en sélénium a permis d'individualiser la maladie de Keshan qui comporte une cardiomyopathie avec nécrose diffuse des cellules myocardiques, qui peut être prévenue par une supplémentation en sélénium (Burk, 1993). La maladie de Kashin-Beck se traduit par une nécrose du cartilage et des troubles de la croissance osseuse épiphysaire. L'implication de la carence en sélénium dans cette maladie est discutée.

Carences en principales vitamines

Des carences vitaminiques peuvent apparaître soit au cours de situations pathologiques, plus rarement, en raison d'apport nutritionnels insuffisants..

Vitamine B1

Elle est abondante dans les sons, les germes de céréales, la levure de bière, mais aussi les abats, la viande de porc, le lait et les œufs avec une grande variabilité de la teneur selon les aliments. La carence entraîne des signes neurologiques et neuropsychiques, dermatologiques et hématologiques. Des cas d'anémie mégaloblastique ont été rapportés. Le statut en vitamine B1 est évalué par son dosage dans les urines (représentation des apports), dans le sang ou par le test de complémentation des transcétolases érythrocytaires.

Les besoins sont corrélés au métabolisme énergétique. Ils sont de 0,5 mg/1000kcal chez l'homme et la femme, 0,6 mg/1000kcal chez la femme enceinte et la femme allaitante, et compris entre 0,4 et 0,5 mg/1 000kcal selon l'âge, chez l'enfant. Les apports nutritionnels conseillés chez le sujet âgé sont mal précisés, mais probablement supérieurs à 0,5 mg/1 000 kcal (Rudman, 1987; Wilson, 1987).

La carence doit être recherchée, notamment chez l'alcoolique chronique. Elle est rare en dehors de ce contexte. Quelques cas de carence en vitamine B1 ont été rapportés chez les femmes enceintes où les troubles cardiovasculaires observés posent un problème de diagnostic différentiel avec l'éclampsie. La carence peut s'accompagner d'une acidose lactique qui aggrave l'insuffisance cardiaque.

Riboflavine

Les besoins sont corrélés aux apports énergétiques. Ils sont également fonction d'une importante production endogène d'origine bactérienne. Les apports moyens journaliers sont de l'ordre de 2,7 mg/j dans une alimentation de

45

type occidental, tandis que les apports nutritionnels conseillés sont d'environ 0,6 mg/1 000 kcal. Ils correspondent à un apport de 1,8 mg/j chez l'homme adulte, 1,4 mg/j chez la femme adulte, 1,6 et 1,8 mg/j respectivement chez la femme enceinte et la femme allaitante. Les apports nutritionnels conseillés chez l'enfant varient de 0,4 à 1,2 mg/j selon l'âge et les pays occidentaux considérés (Hauser, 1985; Bates, 1987).

L'évaluation du statut vitaminique repose sur la détermination des taux sanguin et urinaire de la vitamine B2. L'excrétion urinaire est surtout intéressante dans les études épidémiologiques. Les dosages sanguins font appel à la CLHP des vitamers plasmatiques et érythrocytaires permettant d'apprécier le taux de conversion de la riboflavine en mono- et dinucléotides, conversion qui dépend d'une activité kinase inductible par les hormones thyroïdiennes. Notre groupe a ainsi récemment montré que le syndrome de basse T3, fréquemment observé dans un cadre de dénutrition

est corrélé à la diminution de conversion de la riboflavine en vitamer nucléotidique. La détermination du test de complémentation de l'activité glutathion réductase est également utile (Glatzle et Korner, 1970). La valeur seuil du coefficient a pour déterminer un syndrome de carence est variable, comprise entre 1,2 et 1,5, selon les équipes.

La carence provoque des lésions cutanées, muqueuses (stomatite, chéilite, glossite, dermite séborrhéique), oculaires, ainsi qu'une anémie hypochrome. Les principales causes de carence sont l'alcoolisme et les pathologies digestives responsables de malabsorption (Le Moël, 1998).

Il existe une controverse sur le statut en vitamine B2 et l'utilisation prolongée des contraceptifs oraux, néanmoins il ne semble pas que les œstroprogestatifs soient responsables de carence avérée.

Pyridoxine

Les besoins en pyridoxine sont corrélés avec les apports protéiques. Ils dépendent de l'environnement, dans la mesure où la production endogène par la flore saprophyte constitue une part importante des apports quotidiens. Ils sont estimés à 0,016 mg/g de protéines chez l'adulte, à 0,015 mg/g chez le nourrisson et à 0,02 mg/g chez le jeune enfant. Les apports nutritionnels conseillés sont par conséquent, estimés de 1 à 3 mg/j selon les pays et les auteurs chez l'adulte de sexe masculin et de 1,1 à 2 mg/j chez l'adulte de sexe féminin. En période de grossesse et d'allaitement, les besoins sont respectivement augmentés à 2,2 et 2,1 mg/j. Chez l'enfant, ils varient de 1 à 1,4 mg/j selon la tranche d'âge considérée (Driskell, 1994).

Comme pour la plupart des coenzymes B, la carence associe des signes muqueux, dont une glossite, à une neuropathie périphérique; il existe de rares cas d'anémie mégalo-blastique, même si, classiquement, l'anémie observée est hypochrome, associée à une augmentation du fer sérique et à un syndrome dysimmunitaire. La vitamine B6 est, avec la vitamine B12 et les folates, l'un des coenzymes clés du métabolisme de l'homocystéine et une carence en

46

vitamine B6 peut se traduire par une hyperhomocystéinémie, conjointement à une augmentation de la cystathionine sérique (UbiLink et coll., 1993; Joosten et coll., 1993).

La vitamine B6 est nécessaire à la conversion du tryptophane en acide nicotinique (Freese et coll., 1990; Vandekamp et Snider, 1995), ce qui rend possible l'association d'une carence en pyridoxine et en acide nicotinique responsable d'une pellagre. Ce lien métabolique peut expliquer également une diminution de synthèse de sérotonine pouvant potentiellement participer aux signes neurologiques.

Les principales étiologies de carence en vitamine B6 sont les malabsorptions. L'atrophie villositaire peut être en cause, car l'absorption de ce micronutriment se fait par transport passif au niveau du grêle proximal. L'alcoolisme et les causes iatrogènes sont également des étiologies fréquentes. Enfin, il existe des troubles héréditaires du métabolisme qui se manifestent sur le plan biologique par une homocystéinurie, une cystathioninurie, voire une xanthurie, et, sur le plan clinique,

par un retard mental et des manifestations cardiovasculaires. Les carences en vitamine B6 seraient relativement fréquentes chez le sujet âgé à un stade infraclinique avec élévation de l'homocystéinémie, sans que l'implication de la maladie coronarienne ait pu être clairement établie (Joosten et coll., 1993).

Folates

Les besoins en folates sont compris entre 1,ug/kg chez l'adulte et 4,ug/kg chez l'enfant. Ils sont multipliés par 3 en période de grossesse et d'allaitement. Ils ont fait l'objet de plusieurs enquêtes dans la population française, dont l'étude Val-de-Marne et l'étude SU.VI.MAX qui estiment les apports chez l'adulte entre 260 et 340,ug/j. La révision des apports nutritionnels conseillés en France propose une estimation à 200-250,ug/j chez l'adulte de sexe masculin, 150 à 200,ug/j chez la femme et 120 à 150,ug/j chez l'enfant (Food and Nutrition Board, 1989; Zittoun, 1998; O'Keefe et coll., 1995).

La biodisponibilité de l'acide folique est variable selon la forme alimentaire. La plus grande partie des folates alimentaires se présentent sous forme de polyglutamates avec 2 à 7 résidus glutamates par molécule, dont l'hydrolyse par une enzyme membranaire conjugase et une enzyme lysosomale constitue une étape limitante de l'absorption intestinale (Rosenberg, 1990). La biodisponibilité est de 30 % dans le jus d'orange et de 60 % dans le lait de vache. Avec la vitamine B12, l'acide folique est l'un des coenzymes donneurs d'unités monocarbonées, et notamment de groupements méthyles, et participe ainsi à la synthèse d'un certain nombre d'acides aminés dont la méthionine, qui a pour précurseur déméthylé l'homocystéine, et à la synthèse de l'acide thymidilique, lui-même nécessaire à la synthèse de l'ADN. Ce rôle métabolique explique que le syndrome carenciel affecte principalement les cellules à renouvellement rapide et provoque ainsi des troubles de l'érythropoïèse, avec

47

une anémie macrocytaire sévère, voire mégaloblastique, une neuropathie et une altération des muqueuses.

Le diagnostic de carence repose sur le dosage des folates sériques et érythrocytaires, sur le dosage de l'homocystéine et de la cystathionine sériques. Au stade infraclinique et clinique, l'existence d'une macrocytose, même isolée (sans anémie), est un bon critère diagnostique. L'existence d'une mégaloblastose médullaire représente un stade avancé de la carence. Les causes principales de carence en folates sont les malabsorptions digestives, notamment par atrophie villositaire. La maladie cœliaque se traduit souvent périconceptionnelles par une carence en folates pouvant participer au syndrome dysimmunitaire. La carence en folates est fréquente chez l'alcoolique et est la résultante de plusieurs facteurs, parmi lesquels une diminution de l'absorption digestive et une diminution de la capacité de stockage hépatique, facteur physiopathologique prédominant, car les stocks en folates ne permettent normalement qu'une couverture d'environ 3 mois des besoins.

Parmi les groupes à risque où il existe un déséquilibre entre les apports et les besoins, il faut citer la femme enceinte ou allaitante. La contraception œstroprogestative a également été incriminée comme facteur de risque. Enfin, il existe des causes iatrogènes de carence, mettant en cause soit l'absorption, soit l'inhibition des activités enzymatiques folates-dépendantes. Il existe une malabsorption des folates chez les patients infectés par le virus du sida dès le stade de la séropositivité et de l'existence de troubles du transit digestif. La carence en folates chez les malades atteints par le sida a été prouvée dans plusieurs études et il est probable, même si cela n'est pas encore démontré, que la trithérapie améliorerait le statut nutritionnel de ces patients, non seulement en ce qui concerne les macronutriments, mais également pour ce qui est des micronutriments. Parmi ces dérivés, les folates représentent une des vitamines d'intérêt majeur. Les enquêtes françaises ont montré qu'environ 2 % à 5 % des femmes en période d'activité génitale présentent un risque élevé de déficience en folates, lesquelles sont basées sur les apports nutritionnels conseillés et il est difficile de conclure sur le pourcentage réel des carences infracliniques dans cette fraction de la population. Les besoins sont, de toute façon, fonction du polymorphisme génétique et, de ce point de vue, le génotype de la méthylène tétrahydrofolate réductase est un paramètre important à prendre en compte. La carence en acide folique peut être potentiellement impliquée dans les anomalies de fermeture du tube neural embryonnaire, dans les premières semaines de la grossesse, avec notamment pour conséquence une anencéphalie, une encéphalocèle ou, plus fréquemment, un spina bifida (Mills et coll., 1995). Une étude multicentrique a récemment montré en Grande-Bretagne un abaissement important des spina bifida chez les enfants nés de mères supplémentées en acide folique dans les périodes. Parce qu'elle s'accompagne d'une augmentation même modérée de l'homocystéinémie, la carence en folates est également considérée comme un

48

possible facteur indépendant de survenue de maladie cardiovasculaire touchant les territoires coronariens ou périphériques. Dans une étude récente réalisée sur 18 000 sujets norvégiens, les sujets présentaient un taux plasmatique en folates inversement corrélé à celui de l'homocystéine. Les personnes dont la concentration en l'homocystéine Crique dépassait 40 $\mu\text{mol/l}$ (0,4 % des cas) présentaient une mutation homozygote C677T de la méthylène-tetra hydrofolate réductase. Ceci pose le problème d'une supplémentation systématique en acide folique chez les patients présentant ce génotype dans le but de réduire le risque de maladie cardiovasculaire (Guttormsen et coll., 1996). La prévalence comparée de la carence en acide folique aux Etats-Unis et en France est difficile à établir, mais il semble que, globalement, l'alimentation en France apporte plus de folates et pourrait masquer le déficit en folates chez des sujets prédisposés à une telle carence. Récemment, plusieurs travaux nord-américains ont prôné l'intérêt d'une supplémentation systématique dans la population et des évaluations à grande échelle ont été réalisées par enrichissement d'un ou plusieurs aliments, tels que les produits dérivés des céréales utilisés au petit déjeuner. Dans un travail récent, il a été montré qu'une supplémentation correspondant au double des apports nutritionnels conseillés avait

un effet significatif sur l'abaissement du taux circulant d'homocystéine, sans que l'on puisse conclure sur le réel intérêt que cet abaissement pourrait entraîner sur la prévention des maladies cardiovasculaires (Malinow et coll., 1998). Plusieurs années seront nécessaires pour pouvoir évaluer l'impact réel d'un tel effet. On peut cependant conseiller en France une alimentation riche en folates comportant des légumes verts, des œufs, du fromage fermenté, des produits à base de foie et certains fruits tels que les oranges, les melons.

La carence en folates (Joosten et coll., 1993; Rosenberg, 1990) est relativement fréquente chez le sujet âgé où elle peut se traduire par une anémie macrocytaire sévère. Elle résulte d'un trouble de l'absorption pouvant mettre en cause une gastrite achlorhydrique et/ou un déséquilibre de la flore intestinale et/ou une atrophie villositaire. Il n'y a cependant pas nécessité à une supplémentation systématique, mais plutôt à un dépistage attentif chez les sujets en institution, chez lesquels se surajoute souvent une diminution des apports.

Vitamine B12

La vitamine B12 est l'un des micronutriments dont les apports et les besoins sont les plus faibles chez l'homme, ce qui, si l'on tient compte de son importance considérable dans le métabolisme peut, d'un point de vue finaliste, expliquer la très grande complexité de son métabolisme, dans les phases digestives plasmatiques et cellulaires (Aimone-Gastin et coll., 1998). Le contenu total de l'organisme en vitamine B12 est de l'ordre de 2 à 2,5 mg avec un site de stockage hépatique prédominant, où ce micronutriment est complexé à des protéines, et un deuxième, le rein, site où il est stocké sous forme

49

libre. La demi-vie de la vitamine B12 stockée est ainsi estimée à une période allant de 480 à 1 284 jours, avec une perte quotidienne moyenne en cobalamine d'environ 1,3,ug. Les sources en cobalamine sont les aliments d'origine animale, notamment les abats (foie, rein de bœuf...), les fruits de mer, les poissons et, dans une proportion plus modeste, les dérivés du lait et les œufs. L'alimentation apporte environ 5 à 15,ug/j de vitamine B12. Il existe une synthèse endogène de vitamine dont le siège est colique et n'est, par conséquent, pas utilisable par l'organisme, puisque l'absorption se fait spécifiquement par une endocytose récepteur médiée de la vitamine B12 combinée au facteur intrinsèque au niveau de l'iléon distal (Guéant et Nicolas, 1990). Le niveau de biodisponibilité de la vitamine B12 est difficile à estimer. La cuisson des aliments entraîne une dénaturation d'environ 50 % de la vitamine, et la sécrétion gastrique acido-peptique est indispensable au relargage de la vitamine B12 alimentaire. Il peut exister des interférences avec d'autres vitamines: ainsi l'ingestion de doses pharmacologiques de vitamine C peut oxyder et dénaturer la vitamine B12 alimentaire (Guéant et coll., 1998).

Les apports nutritionnels conseillés sont estimés à 2,ug/j chez l'adulte et 0,3,ug/j chez le nouveau né. Les besoins chez la femme enceinte et allaitante n'ont pas fait l'objet d'estimation précise, ils seraient modérément augmentés d'un facteur de 30 % à 40 % (FAO/WHO, 1988).

La carence en vitamine B12 se traduit par une macrocytose, puis une anémie mégalo-blastique, souvent associée à une leucopénie et une thrombopénie (Herbert, 1994). Les signes neurologiques sont souvent dissociés des manifestations hématologiques et peuvent précéder ces derniers (Lindenbaum et coll., 1988). Il existe une neuropathie périphérique par démyélinisation médullaire. L'atteinte du système nerveux central se traduit également par des signes cognitifs, la possibilité d'un syndrome dépressif, des troubles de la mémoire et, à un stade avancé, un syndrome démentiel (Savage et Lindenbaum, 1995). Sur le plan digestif, il existe une atrophie muqueuse avec notamment une atrophie villositaire qui peut poser un problème de diagnostic différentiel avec une maladie cœliaque et, plus classiquement, une glossite. Le traitement de la carence se fait classiquement par voie orale, mais il est également possible de proposer une vitaminothérapie par voie orale (Kuzminski et coll., 1998).

Les principales causes de carence en cobalamine sont les malabsorptions, parmi celles-ci l'anémie de Biermer représente une entité spécifique. Cette pathologie se manifeste par l'apparition d'une gastrite chronique avec une atrophie fundique provoquant un tarissement de la sécrétion du facteur intrinsèque. Il s'agit par conséquent d'une forme particulière de gastrite auto-immune de type A. Il ne semble pas exister, dans la plupart des cas, de liens étiopathogéniques évidents entre les gastrites de type B. où l'infection à *Helicobacter pylori* est quasi systématique, et l'auto-immunité antifacteur intrinsèque. Il existe cependant une augmentation de la prévalence avec l'âge. Chez le sujet âgé, les gastrites antro-fundiques avec déficit de la sécrétion

50

chlorhydropeptique, même en l'absence de troubles sécrétoires du facteur intrinsèque, peuvent être responsables d'une malabsorption de la vitamine B12 par défaut de libération de la vitamine B12 alimentaire. Ceci peut être dépisté à l'aide d'un test de Shilling utilisant la vitamine B12 radiomarquée, incorporée à un aliment tel que la chair de poisson (Aimone-Gastin et coll., 1997). Nous avons récemment montré dans une étude prospective sur 300 patients que ceci concernerait 0,5 % des patients âgés en milieu institutionnel. La pullulation microbienne intestinale, également appelée syndrome de l'anse borgne, la maladie cœliaque étendue, la maladie de Crohn à forme iléale prédominante, les séquelles de résection intestinale, certaines infections parasitaires sont d'autres causes classiques de carence en vitamine B12. L'insuffisance pancréatique exocrine et la cholestase sont des causes beaucoup plus rarement incriminées. Certains médicaments, tels que la cholestyramine, la colchicine, la metformine peuvent inhiber l'absorption de ce micronutriment. L'exposition répétée au protoxyde d'azote peut provoquer une neuropathie chez des patients qui ont une carence en vitamine B12 à un stade infraclinique. En effet, le protoxyde d'azote inhibe la méthionine synthase et la méthylmalonyl coenzyme-A-mutase qui sont les deux principales enzymes cibles de la vitamine B12. Chez le nourrisson, des cas de carence d'apport avec anémie mégalo-blastique et neuropathie ont été rapportés en cas d'allaitement par des mères végétariennes strictes ou qui présentaient une

carence en vitamine B12 par malabsorption (anémie de Biermer, pathologie ou résection du grêle) (Gallagher et Ehrenkrantz, 1995). Il existe également des affections héréditaires très rares affectant l'absorption de la vitamine B12 (maladie de Gräsbeck-Imerslund) (Guéant et coll., 1995), son transport sanguin (déficit congénital en transcobalamine) ou son métabolisme intracellulaire (Vidailhet et Touati, 1998). Les carences d'apport sont beaucoup plus rares. Une étude récente réalisée en Norvège a montré que des enfants soumis à un régime de type macrobiotique pouvaient présenter une carence infraclinique, avec élévation conjointe de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique. Cette étude a permis de montrer que ces marqueurs sont beaucoup plus sensibles que la macrocytose et permettent de distinguer, parmi les cas à concentration basse en vitamine B12, ceux qui correspondent à une carence tissulaire débutante (Schneede et coll., 1994).

Vitamine C

La vitamine C a été le premier micronutriment dont la carence a été historiquement rendue responsable d'une maladie nutritionnelle, le scorbut. Si le scorbut était particulièrement fréquent chez les marins du XVI^e et XVII^e, il est devenu rarissime dans les pays développés, bien qu'une recrudescence soit actuellement signalée et considérée comme un signe de paupérisation d'une partie de la population. Cette recrudescence a été signalée, non seulement dans les pays anglo saxons, mais également en France.

51

Il existe une grande variabilité du contenu en vitamine C des aliments. Les principales sources d'acide ascorbique sont les fruits, notamment les agrumes, le kiwi, les baies, mais aussi les légumes et les abats (Vanderslice et Higgs, 1991). La biodisponibilité diminue en fonction des apports, se traduisant par une augmentation de l'excrétion urinaire.

Les apports moyens journaliers sont estimés à environ 250 mg pour une alimentation variée comportant des fruits et des légumes. Des expériences de déplétion-réplétion ont été réalisées, associant successivement un régime sans vitamine C et un régime avec des doses croissantes de vitamine, en mesurant parallèlement les teneurs plasmatiques leucocytaires et urinaires (Jacob et coll., 1992; Levine et coll., 1996). Ces différentes études montrent que la dose de 100 mg de vitamine C constitue chez l'adulte l'apport seuil au-delà duquel l'excrétion urinaire augmente. La population française a des apports estimés entre 86 et 102 mg/j (enquête Val-de-Marne). L'étude SU.VI.MAX, réalisée plus récemment, indique des apports moyens de 95-99 mg/j.

C'est une vitamine largement utilisée dans la population, consommée sur autoprescription, sans prise en compte de sa possible toxicité à des doses dépassant 2 g/j (hyperoxalurie, diarrhée, uricosurie, augmentation des pertes sodées rénales). La teneur plasmatique de 10 mg/l est une concentration considérée comme correspondant à des apports satisfaisants en vitamine C (Jacob et coll., 1992). Elle est obtenue pour des apports de 80 mg chez la femme et 100 mg chez l'homme.

Les apports nutritionnels conseillés sont estimés entre 35 et 100 mg par jour chez l'enfant et l'adolescent, à 110 mg par jour chez la femme enceinte et allaitante, et à 120 mg chez le fumeur (Birlouez-Aragon, 1998).

La carence en vitamine C est classiquement rapportée au syndrome scorbutique avec baisse de l'état général, myalgies, arthralgies, œdèmes des membres, syndrome hémorragique, gingivite et parodontolyse. Il existe également une atteinte de la peau et des phanères, des troubles psychiatriques et, à un stade avancé, des complications infectieuses.

Les carences d'apport sont rares. Elles correspondent à une alimentation peu variée, trop riche en féculents et en aliments de conserve. Chez l'enfant, elles peuvent accompagner un état de malnutrition global (Gallagher et Ehrenkrantz, 1995). Des cas sont régulièrement rapportés dans la population française, qui concernent aussi bien l'enfant que l'adulte d'âge normal et le sujet âgé. Ils se manifestent souvent par un syndrome hémorragique, notamment avec des hématomes des membres inférieurs, associé à une altération de l'état général. Le sujet âgé institutionnalisé reçoit souvent des apports insuffisants (Shorah et coll., 1979). L'alcoolisme est également une cause de carence subclinique en vitamine C. Une altération du statut en vitamine C a été évoquée dans plusieurs pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, la cataracte, les cancers des voies digestives supérieures et du rectum, et reste cependant controversée (Taylor et coll., 1991; Shorah et coll., 1996).

52

On attribue à la vitamine C de nombreuses actions de type pharmacologique sur l'immunité et le statut antioxydant plasmatique et cellulaire. Elle aurait ainsi un effet protecteur vis-à-vis des lipides et globalement un effet antistress. Elle a été proposée comme traitement adjuvant de l'acné, du psoriasis et de la métaplasie bronchique du fumeur, sans qu'une preuve formelle de son efficacité dans ces indications n'ait été validée

Vitamine A

C'est une vitamine qui a un métabolisme très complexe, mettant en jeu plusieurs protéines de transport extra-cellulaire et intra-cellulaire. Son mode d'action est de type pseudo-hormonal puisque, sous la forme acide rétinoïque, elle est le ligand de deux familles de récepteurs nucléaires transrégulateurs de l'expression des gènes. Elle est apportée dans les aliments d'origine animale sous forme d'ester de rétinyl et est particulièrement abondante dans le foie de poisson, mais également dans les abats, les produits laitiers, les œufs. Elle peut être fournie par les végétaux sous forme de provitamine A de type caroténoïde, dont la plus fréquente est le β -carotène. Une concentration de 1,ug de rétinol équivaut ainsi à 6,ug de β -carotène (Brown et coll., 1989). On utilise le terme d'équivalent rétinol pour évaluer les apports en vitamine A à partir de caroténoïdes.

La biodisponibilité est comprise entre 20 % et 60 % selon la nature de la ration alimentaire (Ong, 1993). L'absorption est similaire à celle des macro-nutriments lipidiques et nécessite une solubilisation micellaire et une hydrolyse des rétinyls

esters par des hydrolases pancréatiques. Il existe un cycle entéro-hépatique de la vitamine A. Celle-ci est distribuée dans l'organisme par les chylomicrons, stockée dans le foie, (cellules de Ito) et redistribuée sous forme de rétinol combinée à une protéine, la RBP (Blomhoff, 1994). Au niveau cellulaire, la vitamine A agit sous forme d'acide rétinoïque, en s'associant à deux formes de récepteurs nucléaires, les RAR et les RXR, sous forme de rétinol qui est un médiateur des mécanismes transductionnels de la vision au niveau rétinien, ou sous forme de rétinyl-phosphate pour l'incorporation du mannose dans des glycoprotéines. Les effets de la vitamine A sont ainsi ubiquitaires: action sur la vision, glycosylation des protéines et mécanismes de différenciation cellulaire.

Les apports nutritionnels conseillés sont de 400 à 800 équivalents rétinol chez l'enfant, 1000 équivalents rétinol chez l'homme adulte, 800 équivalents rétinol chez la femme adulte, 1000 et 1300 équivalents rétinol respectivement chez la femme enceinte et la femme allaitante (Potier de Courcy, 1994; Van den Berg, 1996). Il faut signaler qu'un excès d'apport en vitamine A est toxique et qu'il existe une teneur anormalement élevée dans certains abats (foie de veau).

53

La carence se traduit par des troubles de la vision (héméralopie et lésions oculaires telles que xérophtalmie et kératite) (Fuchs et coll., 1994), un retard de croissance, une altération des fonctions immunitaires avec infections bronchiques à répétition et atteintes cutanées (Semba, 1994; Wiedermann et coll., 1996). L'évaluation du statut vitaminique repose sur le dosage du rétinol plasmatique et des esters du rétinol par CLHP. La recherche d'une malabsorption en vitamine A peut se faire par test de charge.

Les carences en vitamine A, en dehors des carences de l'enfant malnutri des pays en développement, sont principalement dues à un syndrome de malabsorption, notamment secondaire à une pancréatite chronique alcoolique, mucoviscidose, maladie coeliaque, maladie de Crohn (Olson, 1994). Une maldigestion des lipides doit systématiquement faire rechercher une carence en vitamine A. L'importance du foie dans le stockage et le métabolisme de la vitamine A explique la fréquence de carences subcliniques en vitamine A chez l'alcoolique et, plus généralement, dans les cas d'hépatopathie chronique (Got et coll., 1995). Ainsi ont été rapportés récemment trois cas de xérophtalmie par carence en vitamine A dans un contexte de cirrhose biliaire primitive, de cholangite sclérosante et de résection du grêle (Waton et coll., 1995). La carence d'apport est essentiellement un problème rencontré dans les pays en voie de développement où elle est majorée par l'existence d'une malnutrition protéino-énergétique (Flores et coll., 1984; Filteau et coll., 1994). Elle ne se pose pas, en pratique, en France.

Vitamine D

La vitamine D doit être considérée à la fois comme une vitamine et comme une hormone, dans la mesure où, d'une part, les capacités de synthèse de l'organisme peuvent subvenir aux besoins, en fonction de l'ensoleillement, et, d'autre part, son

mode d'action est celui d'une hormone de type stéroïde (Fraser, 1995). Comme la vitamine A, la vitamine D a un métabolisme digestif similaire à celui des macronutriments lipidiques. Le calciférol est formé sous la peau par photoconversion d'un précurseur, le 7-déhydrocholestérol, grâce à l'action d'ultraviolets ayant une longueur d'onde de 300 à 302 nanomètres. Les besoins journaliers varient donc en fonction du taux d'ensoleillement et de l'exposition au soleil. L'ergocalciférol est, quant à lui, un précurseur exclusivement apporté par l'alimentation d'origine végétale. La vitamine D, dans sa forme active, le 1,25-dihydroxycholécalficérol est un facteur essentiel de l'homéostasie du calcium dans l'organisme. Son rôle dans la croissance et la différenciation du tissu osseux, puis dans la différenciation cellulaire, en général, a été mis en évidence secondairement. En effet, ce n'est qu'au cours des deux dernières décennies qu'a été élucidée son action ubiquitaire comme ligand de récepteurs nucléaires transrégulateurs. Ainsi, même si la carence en vitamine D se manifeste essentiellement par des troubles de minéralisation du tissu osseux (Holick, 1994; Ghalaut et coll., 1995; Genever et Dickson, 1996), les autres

54

conséquences de cette carence, notamment sur la différenciation cellulaire et sur le statut immunitaire, restent mal précisées. Il est en effet difficile de comprendre comment une vitamine, dont le métabolisme (en particulier les réactions d'hydroxylation, qui convertissent successivement le cholécalficérol en 25-hydroxy- au niveau du foie puis en 1,25-dihydroxycholécalficérol (1,25 (OH)₂ D) au niveau du rein) est étroitement interdépendant de celui du calcium, peut parallèlement avoir des effets ubiquitaires, y compris sur des populations cellulaires qui ne participent pas à l'homéostasie du calcium. Un apport insuffisant en calcium peut provoquer une diminution de 25 (OH) D, à la fois par augmentation du taux de conversion en 1,25 (OH)₂ D mais aussi probablement par un effet inhibiteur encore mal connu de la forme 1,25 (OH)₂ D sur la 25-hydroxylation hépatique. Ceci illustre les liens existants entre apports en calcium et besoins en vitamine D. La vitamine D, en se liant au récepteur nucléaire, a un effet inducteur sur le gène de l'ostéocalcine, sur l'expression des protéines de transport du calcium. Elle diminue la prolifération cellulaire et contribue à la différenciation de plusieurs populations de cellules, dont les Lymphocytes, les kératinocytes, les cellules myocardiques et intinales. Ainsi, un analogue structural, le 1,25-dihydroxy, 22-ène, 24-cyclopropyl-cholécalficérol a une action limitée sur l'homéostasie du calcium mais efficace sur la prolifération des kératinocytes et est utilisé dans le traitement local du psoriasis.

Les apports nutritionnels recommandés chez l'adulte sont de 5,ug (200 unités aux Etats-Unis), cependant ces apports sont probablement insuffisants dans des zones à faible ensoleillement. En France, ils sont estimés à 10,ug chez l'adulte et chez l'enfant, à 20 et 15,ug respectivement chez la femme enceinte et allaitante, et à 12,ug chez la personne âgée valide. Les besoins sont probablement variables selon le profil génétique (Mariott, 1997). Ainsi, il existe un polymorphisme génétique du

récepteur de la 1,25 (OH)₂ D et un variant allélique de ce polymorphisme est corrélé avec la déminéralisation du sujet âgé (Fraser, 1995).

La nette diminution de la prévalence de la carence en vitamine D est attribuée à la supplémentation et à l'ajout de vitamine D dans les laits pour nourrissons. Elle serait due aussi et surtout à l'augmentation de l'exposition au soleil et à des apports accrus en calcium dans l'alimentation des enfants, dans les pays développés

La carence d'apport en vitamine D se traduit classiquement par le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte. En outre, certains auteurs ont émis l'hypothèse qu'un déficit en vitamine D pouvait favoriser le cancer et les maladies cardiovasculaires. Malgré une supplémentation systématique dans les premiers mois de la vie, une enquête épidémiologique réalisée dans plusieurs centres en France a montré que le rachitisme persiste et peut être partiellement expliqué par une mauvaise compliance à la supplémentation (Michel Vidailhet, communication personnelle). D'autres facteurs y contribuent

55

dans la mesure où les besoins sont étroitement dépendants de l'ensoleillement, mais aussi des apports en calcium. Ceci justifie une prise en charge attentive de la part du médecin. Chez l'adulte, la carence en vitamine D, responsable d'une ostéomalacie se traduit par une déminéralisation du tissu osseux, à distinguer de l'ostéoporose où la minéralisation est normale et où il y a une réduction de la masse osseuse. Là encore, les besoins dépendent des apports en calcium, souvent insuffisants chez le sujet âgé en institution. Un statut déficitaire en vitamine D chez le sujet âgé peut se traduire initialement par une faiblesse musculaire, puis par un hyperparathyroïdisme secondaire (Chapuy et coll., 1996) et par une prédisposition à des fractures, notamment la fracture du col du fémur (Chapuy et coll., 1994). La prévalence élevée des carences relatives en vitamine D chez le sujet âgé justifie la prescription d'une supplémentation en période automnale et hivernale (Chapuy et coll., 1992). En dehors des carences d'apport, les carences par augmentation des pertes sont rencontrées dans la pathologie digestive où il existe une malabsorption des lipides, telles la pancréatite chronique, la mucoviscidose ou la maladie cœliaque.

Cependant, il existe souvent dans ce contexte une malabsorption du calcium qui majore le syndrome carenciel par une augmentation relative des besoins en vitamine D et qui illustre le contexte souvent plurifactoriel de cette carence. Enfin, il existe de rares cas héréditaires de rachitisme vitamino-résistant, le plus souvent en rapport avec un défaut d'hydroxylation de la provitamine ou d'affinité pour le récepteur nucléaire.

L'excès d'une supplémentation en vitamine D peut être toxique, avec notamment hypercalcémie, calcifications métastatiques disséminées dans les tissus (Adams et Lee, 1997). La toxicité de la vitamine D est généralement attribuée à la forme 25 (OH) D, dont la concentration plasmatique est très supérieure à la forme 1,25 (OH)₂ D dans les cas d'hypervitaminémie. La 25 (OH) D peut minimiser les effets de la forme dihydroxylée mais aussi déplacer sa liaison avec la *D binding protein*

plasmatique et augmenter ainsi sa captation tissulaire. La fréquence et la toxicité des hypervitaminoses D seraient sous-estimées dans les pays développés, et certains auteurs, à partir de données obtenues chez l'animal, suggèrent un rôle de l'hypervitaminose dans la genèse de maladies cardiovasculaires (Marintt, 1997).

Vitamine E

La vitamine E est uniquement synthétisée par les plantes et la source alimentaire principale est représentée par les huiles et les margarines végétales (dérivés de soja, germe de blé, arachide, maïs, noix...)

La vitamine E regroupe un ensemble de composés chimiques apparentés caractérisés par un noyau chromane et une chaîne latérale phytyle saturée (tocophérols) ou insaturée (tocotriénols). L' α -tocophérol présente l'activité

56

vitaminique la plus élevée (Bourre et Clement, 1996). L'hétérogénéité chimique et l'activité biologique de ces différents composés, ainsi que la grande variabilité de leur concentration dans les aliments en fonction des conditions de récolte (teneur optimale en été), stockage et préparation, rend l'estimation des apports moyens journaliers difficile. Ces derniers sont estimés à environ 8 mg/j chez l'adulte, dans l'alimentation des pays occidentaux. Les besoins sont fonction de la ration alimentaire, et notamment des apports en acides gras poly-insaturés et en sélénium. En effet, la vitamine E est le principal antioxydant liposoluble de l'organisme et inhibe la peroxydation des acides gras insaturés, à la fois au niveau membranaire et lipoprotéique. La forme oxydée tocophéroxyle peut être régénérée en présence de réducteurs hydrophiles tels que le glutathion réduit et l'acide ascorbique. Environ 1 mg de vitamine E est nécessaire pour 0,6 g d'acides gras poly-insaturés ingérés. La teneur des graines animales et des dérivés du lait en tocophérol et tocotriénols est directement fonction de la ration alimentaire des animaux d'élevage. Le lait de vache est six fois moins riche en vitamine E que le lait de femme.

Les apports nutritionnels conseillés sont de 3 mg pour le nourrisson et de 12 mg pour l'adulte. Les apports sont donc fréquemment inférieurs aux recommandations. L'évaluation du statut en vitamine E repose sur le dosage plasmatique de l' α -tocophérol. Une autre méthode consiste à tester l'hémolyse par détermination de la libération de l'hémoglobine en présence d'eau oxygénée. Ce test n'est pas spécifique de la carence en vitamine E. L' α -tocophérol peut également être dosé dans les globules rouges ou sur des prélèvements biopsiques de tissu adipeux (Fotouhi et coll., 1996).

Le transport et l'absorption digestive de la vitamine E suivent les mêmes étapes que pour les autres lipides. L'hydrolyse des esters par une estérase de la muqueuse duodéno-jéjunale permet l'absorption du tocophérol libre par diffusion passive. Le tocophérol est ensuite transporté par les chylomicrons et recyclé, au niveau hépatique, dans les LDL puis échangé avec des autres lipoparticules. L'intériorisation cellulaire intervient soit par hydrolyse des esters par la lipoprotéine

lipase soit par endocytose des lipoparticules. Le transport intracellulaire fait intervenir des tocophérols-binding *proteins*, notamment au niveau du foie. Une compétition avec les rétinoïdes existerait pour la liaison avec certaines « *retinoïd-binding* » protéines.

La carence en vitamine E peut être très polymorphe et se traduit par des signes neuromusculaires (hyporéflexie, diminution de la sensibilité proprioceptive, parésie, parfois myopathie, troubles de la motricité digestive et oculaire), hématologiques (anémie hémolytique), immunitaires et parfois ophtalmologiques (rétinopathie pigmentaire) (Werninghaus et coll., 1994; Amarakoon et coll., 1995).

Les carences d'apports sont rarissimes dans les pays occidentaux. L'augmentation des besoins chez le prématuré et le nouveau-né constitue une situation à

57

risque. En fait, les carences sont principalement le résultat d'un syndrome de malabsorption des lipides, dont les étiologies sont classiquement la maladie cœliaque, la mucoviscidose, les abetalipoprotéïnémies et les cholestases primitives chez l'enfant, l'alcoolisme, la cirrhose, l'insuffisance pancréatique, la cholestase, la maladie de Crohn et les résections du grêle chez l'adulte. Des cas de carence idiopathique familiale ont été rapportés, correspondant à un défaut d'incorporation dans les VLDL naissantes qui mettrait en cause le gène de la protéine de transfert hépatique. Des états sous-cariotypiques par insuffisance relative d'apport sont rapportés dans différentes études de cohorte. Le tocophérol est considéré comme non toxique, à dose relativement élevée. Des études de supplémentation à 100 mg/j n'ont pas montré d'effet iatrogène. Il existe cependant une synergie entre vitamine K et vitamine E contre indiquant sa prescription chez des patients sous anticoagulants. L'intérêt de la vitamine E dans la prévention des maladies cardiovasculaires est évoqué depuis deux décennies.

Supplémentation vitaminique

Une supplémentation vitaminique est parfois nécessaire au cours de la grossesse et en prévention des maladies cardiovasculaires.

Vitamines et grossesse

Généralement, les apports nutritionnels conseillés sont augmentés au cours de la grossesse, ceci par augmentation des besoins (Jovanovic-Peterson et coll., 1996; Jardel, 1998). Un déséquilibre besoins/apports peut générer une situation à risque de carence pour certaines vitamines. Le fait que, dans la population, les vitamines soient considérées comme inoffensives et bénéfiques peut amener à des comportements d'autosupplémentation et il convient d'alerter les médecins et les femmes enceintes sur le risque tératogène potentiel d'une supplémentation excessive (Czeizel et coll., 1996). La carence en vitamine A est beaucoup plus rare que la supplémentation abusive. Les deux situations ont paradoxalement les mêmes conséquences: malformations fœtales (anencéphalie, spina bifida, ano ou microphthalmie, malformations ventriculaires.) (Shaw et coll., 1996). La

supplémentation en vitamine A est rarement justifiée, surtout sans avis médical éclairé et sans suivi biologique.

Les effets tératogènes des suppléments en riboflavine, en pyridoxine et en vitamine B12 sont limités. Les apports moyens journaliers sont suffisants pour couvrir l'augmentation des besoins en deLors d'un contexte pathologique particulier.

La carence en acide folique semble relativement fréquente au cours de la grossesse et résulte d'une augmentation des besoins non couverts par l'alimentation. Selon Herbert, elle concernerait entre 25 % et 50 % des femmes

58

enceintes, elle est souvent subclinique mais également peut se traduire par une anémie macrocytaire, voire mégalo-blastique (Herbert, 1990). Plusieurs facteurs favorisent la carence: régime hypocalorique et déséquilibré (non consommation de produits frais), antécédents de contraception prolongée et d'hyperménorrhée, multiparité, prise d'antiépileptiques. Des études sont actuellement en cours sur l'implication possible de mutations d'enzymes telles que la méthylène-tétrahydrofolate réductase et la méthionine synthase. Les malformations liées à cette carence sont les anomalies de fermeture du tube neural (encéphalocèle, anencéphalie, hydrocéphalie, spina bifida), malformations cranio-faciales (notamment labio-palatines). La supplémentation est recommandée en cas d'antécédents de grossesse pathologique avec anomalie de fermeture du tube neural et doit alors débuter avant la conception. Elle est également recommandée dans les situations à risque évoquées précédemment, et notamment en cours de grossesse gémellaire. La supplémentation excessive ne semble pas tératogène mais augmente le poids du nouveau-né et peut allonger la durée de la grossesse.

Une carence en vitamine D peut survenir au cours de la grossesse, notamment si le dernier trimestre est en période hivernale et s'accompagne d'hypocalcémie avec rachitisme nonatal et accidents néonataux hypocalcémiques. La supplémentation ne peut se faire cependant qu'après un bilan biologique approprié. La supplémentation excessive est en effet pathogène pour le fœtus, avec notamment anomalies du squelette et néphrocalcinose.

Les vitamines B5 (acide panthothénique), B8 (biotine), E. ne sont pas tératogènes et ne justifient pas une supplémentation. La vitamine B1, la vitamine C, la vitamine K et la vitamine PP peuvent faire l'objet de supplémentation quand le contexte clinique le justifie.

Vitamines et maladies cardiovasculaires

L'athérogenèse est un processus complexe mettant en jeu des facteurs, pariétaux ou non aboutissant à la constitution puis à la rupture de la plaque athéromateuse. L'oxydation des lipides ainsi que la concentration plasmatique d'homocystéine sont deux facteurs favorisant ce processus, directement ou indirectement liés au statut vitaminique. La littérature sur le sujet est considérable. Elle correspond le plus souvent à l'exploitation de modèles animaux ou à des études de cohortes et ce n'est

qu'assez récemment qu'ont été mises en œuvre des études de supplémentation à grande échelle.

Vitamines antioxydantes et maladies cardiovasculaires

Les vitamines antioxydantes, tocophérols et caroténoïdes sont supposées protéger les lipides membranaires et les lipoparticules vis-à-vis du processus oxydatif (Herberth et coll., 1998). L'acide ascorbique participerait aussi à cette protection en permettant la régénération des tocophérols à partir des tocophéroxydes (Thomas et coll., 1995). Une étude réalisée il y a cinq ans à

59

Édimbourg (EAS) a mis en évidence une relation entre consommation de vitamine E et pression systolique au bras et à la cheville (Donnan et coll., 1993). La même relation a été trouvée pour la vitamine C, uniquement chez les fumeurs. Une étude française (EVA) a montré une relation inverse entre l'épaisseur intima media des carotides et la concentration érythrocytaire en tocophérol (Bonithon -Kopp et coll., 1997). De plus, la supplémentation en vitamine E à 100 UI/j, au contraire de celle en vitamine C, montrait un taux de progression de l'épaisseur intima-média moindre que dans le groupe placebo. Plusieurs études de cohortes à grande échelle ont été réalisées sur statut vitaminique et morbidité et mortalité cardiovasculaires. Ainsi, l'étude MO NICA fait état d'une relation inverse entre concentration plasmatique d' α -tocophérol et mortalité cardiovasculaire (Gey et coll., 1991; Gey, 1995). Une corrélation inverse a également été montrée avec le degré de sténose coronaire (Regnström et coll., 1996).

D'autres études ont montré une corrélation positive entre les apports en vitamine E et la morbidité et la mortalité (Jha et coll., 1995). Des résultats voisins ont été rapportés avec les caroténoïdes et les flavonoïdes (Jha et coll., 1995; Keli et coll., 1996). Cependant, des résultats contradictoires ont été obtenus dans des études cas-témoins réalisées au sein de cohortes, en mesurant respectivement l' α -tocophérol et le rétinol plasmatiques. En revanche, il n'y a pas de données objectives montrant une réduction de morbidité ou de mortalité liée aux apports en vitamine C, lorsque ceux-ci sont pris en compte indépendamment des apports en vitamine E (Enstrom et coll., 1986; Rimm et coll., 1993; Gey et coll., 1993).

L'existence d'une corrélation ne permet pas d'établir un lien de causalité. Les essais randomisés de prévention ont donc tenté d'estimer l'efficacité possible d'une supplémentation. Ces essais ont été réalisés avec des doses et des durées très variables, sur des populations très différentes. La plupart d'entre elles ont montré un effet bénéfique de la vitamine E, soit à des doses modérées (50 mg/j) (Rapola et coll., 1996) ou importantes (400-800 mg/j) (Stephens et coll., 1996). Une réduction du risque de resténose a également été rapportée, après traitement en double aveugle avec 1 200 mg/j de vitamine E pendant quatre mois. La supplémentation en caroténoïdes n'a pas montré d'effet bénéfique (DeMaio et coll., 1992). Une augmentation de la mortalité a même été rapportée dans l'étude CARET (Omenn et coll., 1996). Enfin, des effets délétères par augmentation du risque de carence ont été observés chez des patients fumeurs supplémentés en

caroténoïdes et vitamine E à des doses supraphysiologiques (Rapola et coll., 1996). Au total, il y a donc discordance entre les premières études de cohortes et les études randomisées de supplémentation. Ceci pose objectivement le problème de l'incidence du statut en vitamines antioxydantes dans les maladies cardiovasculaires et demande à reconsidérer les doses utilisées dans la supplémentation, ainsi que la durée des études pour apporter une conclusion définitive (Herbeth et coll., 1998).

60

l'étude SU.VI.MAX présente un intérêt certain car elle prend en compte ces deux données.

Homocystéine, coenzymes B et maladies cardiovasculaires

L'association entre homocystinurie congénitale et complications vasculaires est connue depuis longtemps (McCully, 1969; Uhlemann et coll., 1976). Ce n'est qu'au début des années quatre-vingt qu'une association entre maladies cardiovasculaires de l'adulte et homocystéinémie a été évoquée. Ainsi, après test de charge en méthionine, une augmentation de l'homocystéinémie est observée chez 42 % de patients ayant une maladie cérébrovasculaire et chez 30 % des insuffisants coronariens (Clarke et coll., 1991). Le risque relatif de survenue d'une coronopathie chez les sujets hyperhomo-cystéinémiques est de 3,2 chez les personnes de plus de 65 ans et de 2,9 chez les personnes d'âge inférieur (Robinson et coll., 1995). Il existe également un lien avec l'hypertension et une potentialisation du risque lorsque l'hyperhomocystéinémie est prise en compte conjointement avec les marqueurs lipidiques (Malinow et coll., 1989). La concentration de l'homocystéine plasmatique dépend de facteurs nutritionnels et génétiques. Sur le plan nutritionnel, une carence en coenzymes B (folates, B12, B6) peut entraîner une augmentation de l'homo-cystéine (Selhub et coll., 1993). Chacun de ces coenzymes est inversement corrélé avec l'homocystéine et le risque de maladie cardiovasculaire. Il existe cependant, dans plusieurs études, une implication évidente des folates (Jacobsen et coll., 1994; Wu et coll., 1994). Sur le plan génétique, les gènes de la cystathionine β -synthase, de la méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR) et de la méthionine synthase sont potentiellement impliqués. Un polymorphisme de la MTHFR, en position 677 (substitution d'une alanine par une valine) pourrait jouer un rôle, dans la mesure où il se traduit par une réduction de l'activité enzymatique (Kang et coll., 1993). Dans une étude récente sur 18 000 personnes, 73 % des cas présentant une homocystéinémie élevée ($> 40, \mu\text{moVI}$) étaient porteurs de l'homozygotie défavorable (Guttormsen et coll., 1996). Ces cas représentaient 0,4 % de la population étudiée. De plus, ce polymorphisme était étroitement corrélé avec les résultats des tests de charge en méthionine et concernait 16 % à 17 % des patients insuffisants coronariens.

Plusieurs essais thérapeutiques ont été mis en œuvre, basés, pour la plupart, sur une supplémentation en coenzymes B. Les protocoles les plus efficaces comportaient une supplémentation en folates, seuls ou associés à la vitamine B12 et la vitamine B6. Les groupes de patients testés étaient des insuffisants rénaux, des

patients transplantés rénaux, des patients atteints de coronaropathies (Brattstrom et coll., 1990, 1994; Stabler et coll., 1988; UbiLink et coll., 1993). Une étude de supplémentation systématique par apport de folates dans des produits alimentaires dérivés de céréales, type « *corn flakes* » a également été récemment publiée (Malinow et coll., 1998). Toutes ces études montrent l'efficacité des folates pour diminuer le taux d'homocystéine plasmatique mais

61

il faudra encore attendre plusieurs années pour évaluer leur intérêt réel dans la prévention des maladies cardiovasculaires.

Vitamines et cancers

Au stade de maladie déclarée, le patient cancéreux présente souvent une dénutrition globale qui affecte également les micronutriments, dont la vitamine A et la vitamine E. Il semble cependant exister une baisse de la concentration plasmatique en vitamines antioxydantes, y compris dans les cas récemment diagnostiqués et ne présentant pas de dénutrition (Malvy et coll., 1993). Sur le plan physiopathologique, la vitamine A et la vitamine D agissent sur la prolifération et la différenciation cellulaires. Cependant, il est difficile de conclure au rôle favorisant d'une carence sur la carcinogenèse. Les modèles animaux de carence en vitamine A augmentent l'effet carcinogène et la supplémentation à haute dose la diminue. Certains rétinoïdes de synthèse inhibent l'expression de l'ornithine décarboxylase, enzyme clé du métabolisme des polyamides. Les rétinoïdes sont aussi efficaces pour faire régresser des carcinomes muqueux, cutanés, mammaires et vésicaux (Bollag, 1983; Cape et coll., 1986). Les β -carotènes et la vitamine E auraient également un effet favorable, en piégeant les radicaux libres. Le stress oxydant agit théoriquement à tous les stades de la cancérogenèse et, inversement, les cellules cancéreuses produisent des radicaux libres en grandes quantités.

Les rétinoïdes, dans les essais cliniques randomisés, se sont avérés efficaces sur les dysplasies cervicales, les adénomes de la prostate, les cancers épidermoïdes de la sphère ORL, les leucoplasies de la muqueuse buccale. Les β -carotènes apportés par une alimentation riche en fruits et légumes pourraient réduire le risque de cancer du poumon chez le non-fumeur. Des résultats contradictoires ont été rapportés chez les fumeurs (Van Poppel et coll., 1992a, b). Les β -carotènes pourraient également réduire les lésions préneoplasiques de la muqueuse buccale. Il convient cependant d'être prudent sur les effets préventifs possibles d'une supplémentation en vitamines antioxydantes. En effet, deux études, l'une réalisée sur 29 000 fumeurs et l'autre sur 18 400 fumeurs ou travailleurs exposés à l'amiante, ont montré une augmentation des cancers du poumon, de la prostate et de l'estomac dans les groupes recevant du β -carotène (*The Alpha-tocopherol, β -Carotene Cancer Prevention Group*, 1994; Albanes et coll., 1995; Omenn et coll., 1996).

Enfin, une étude contradictoire, réalisée sur 22 000 médecins, n'a montré aucun effet bénéfique du β -carotène prescrit en alternance avec l'aspirine (Hennekens et coll., 1996). La supplémentation en vitamine E diminuerait la fréquence des cancers de la prostate et du colo-rectum et augmenterait la fréquence des cancers de l'estomac (Albanes et coll., 1995). La vitamine C diminue l'excrétion fécale des

mutagènes, réduit le nombre de polypes du côlon et la prolifération des cellules des cryptes de la muqueuse colique (Cahill et coll., 1993). L'association des vitamines avec le zinc et/ou le sélénium s'est avérée efficace dans une étude de supplémentation réalisée dans

62

une région de la Chine où existe une mortalité élevée par cancers gastrique et œsophagien. Les doses en vitamine E et β -carotène étaient plus faibles que celles utilisées dans les séries publiées chez les fumeurs (Blot et coll., 1993). Au total, ces données contradictoires montrent la prudence avec laquelle il faut considérer les suppléments vitaminiques à visée préventive, notamment en cancérologie, pour ce qui concerne les doses administrées qui doivent être aussi proches que possible des apports nutritionnels conseillés, et les groupes de patients concernés, dans la mesure où l'absence d'un déficit relatif du statut en micronutriment ne justifie pas de mettre en œuvre une supplémentation. L'étude SU.VI.MAX, actuellement en cours en France, permettra de parfaire la réponse sur l'intérêt des suppléments en micronutriments antioxydants dans la prévention des cancers. Les coenzymes B (folates, vitamine B12 et vitamine B6) sont impliqués dans le métabolisme de la méthionine, qui est le précurseur de la S adénylméthionine, substrat de la CpG-ADN méthyltransférase. La méthylation de l'ADN est essentielle dans la régulation de l'expression du génome. Elle intervient dans les processus de différenciation cellulaire. Une hypométhylation des proto-oncogènes *c-myc*, *c-fos* et *c-Hras* a été rapportée, sur des modèles animaux porteurs de carcinomes, ainsi que dans les tumeurs hépatiques, les leucémies et les cancers du côlon. Un déficit en S-adénylméthionine peut également favoriser la conversion C --> V ou C --> T en induisant l'activité désaminase de l'ADN-méthyltransférase (Poirier et Beland, 1992).

Sur le plan nutritionnel, il a été montré, chez le rongeur, qu'un régime déficient en donneurs de méthyle (méthionine, choline, bétaine) augmentait l'expression de *c-myc* et *c-fos* et la fréquence de survenue d'hépatocarcinomes. Sur le plan clinique, il y a peu de données permettant de supposer qu'un déficit en folates ou B12 puisse s'accompagner d'un risque de survenue de cancer. Le tabagisme entraîne une diminution des folates et de la vitamine B12, parallèlement à une augmentation des cellules micronucléées de la muqueuse buccale. Les patients qui présentent une carence en vitamine B12 par anémie de Biermer ont un risque accru de cancers gastriques et oropharyngés. Les études de biologie cellulaire et moléculaire sur l'expression de la méthionine synthase et la carence cellulaire provoquée en coenzymes B12, ainsi que les études de supplémentation en folates actuellement réalisées aux Etats-Unis, devraient permettre de préciser l'implication possible des cobalamines et des folates dans le risque de survenue de cancers.

En conclusion, les carences avérées en micronutriments sont relativement rares en France, en dehors de contextes pathologiques établis. La définition de nouveaux marqueurs d'évaluation du statut en micronutriments, ainsi que les études épidémiologiques en cours, devraient permettre de mieux évaluer les besoins et de parfaire l'identification de groupes à risque. La supplémentation

63

systematique de la population n'a pas d'intérêt, et il conviendrait également de sensibiliser l'opinion aux possibles effets iatrogènes d'une autosupplémentation abusive.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS JS, LEE G. Gains in bone mineral density with resolution of vitamin D intoxication. *Ann Intern Med* 1997, 127: 203-206
- ADAMSON J. Erythropoietin, iron metabolism and red blood cell production. *Semi Hematol* 1996, 33: 5-9
- AIMONE-GASTIN I, PIERSON H, JEANDEL C, BRONOWICKI JP, PLENAT F et coll. Prospective evaluation of protein bound vitamin B12 (cobalamin) malabsorption in the elderly using trout flesh labelled in vivo with ⁵⁷Co-cobalamin. *Gut* 1997, 41: 475-479
- AIMONE-GASTIN I, GUEANT JL, ILARDO C, NICOLAS JR Vitamine B12. In: Le statut vitaminique. LE MOEL G, SAVEROT-DAUVERGNE A, GOUSSON T, GUEANT JL, Eds. Paris EM inter 1998, 303-316
- AL-GHAMDI SMG, CAMERON EC, SUTTON RAL. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 1994, 24: 737-752
- ALBANES D, NEINONEN OP, HUTTUNEN JK, TAYLOR PR, VIRTAMO J et coll. Effects on alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on cancer incidence in the alpha-tocopherol beta-carotene cancer prevention study. *Am J Clin Nutr* 1995, 62: 1427S-1430S
- ALPERS DH, SENSON WF, BIER DM. Manual of nutritional therapeutics. ALPERS DH, STENSON WF, BIER DM, Boston: Little, Brown and Company 1995, 1-613
- AMARAKOON AMT, TAPPIA PS, GRIMBLE RF. Endotoxin induced production of interleukin-6 is enhanced by vitamin E deficiency and reduced by black tea extract. *Inflamm Res* 1995, 44: 301-305
- ARAS NK, OLMEZ I. Human exposure to trace elements through diet. *Nutrition* 1995, 11: 506-511
- BADMAEV V, MAJEED M, PASSWATER RA. Selenium: a quest for better understanding. *Alternative Therapies* 1996, 2: 59-67
- BATES CJ. Human requirements for riboflavin. *Am J Clin Nutr* 1987, 46: 122-123
- BIRLOUEZ-ARAGON I. Apports nutritionnels conseillés en vitamine C. CNERNA, 1998, à paraître
- BLOMHOFF R. Transport and metabolism of vitamin A. *Nutr Rev* 1994, 52: S13-S23

BLOT W, LI JY, TAYLOR P, GUO W, DAWSEY S, WANG G et coll. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence and disease-specific mortality in the general population. *J Nat Cancer Inst* 1993, 85: 1483-1492

BOLLAG W. Vitamin A and retinoids; from nutrients to pharmacotherapy in dermatology and oncology. *Acta Dermatol* 1983, 74: 163

BONITHON KOPP C, COUDRAY C, BERR C, TOUBOUL PJ, FEVE JM et coll. Combined effects of lipid peroxidation and antioxidant status on carotid atherosclerosis in a population aged 59-71 y: the EVA Study. *Am J Clin Nutr* 1997, 65: 211-227

BONKOVSKI HL, PONKA P, BACON BR, DRYSDALEJ, GRACE ND, TAVILL AS. An update on iron metabolism: summary of the fifth international conference on disorders of iron metabolism. *Hepatology* 1996, 24: 718-729

BOURRE JM, CLEMENT M. La vitamine E: comparaison de l'efficacité d'incorporation de l'alpha-tocophérol dans les organes par rapport au gamma-tocophérol. *Bull. Acad. Natl Med* 1996, 180: 813-829

BRATTSTRÖM L, ISRAELSSON B, NORRVING B, BERGQVIST D, THORNE J et coll. Impaired homocysteine metabolism in early-onset cerebral and peripheral occlusive arterial disease: effects of pyridoxine and folic acid treatment. *Atherosclerosis* 1990, 81: 51-60

BRATTSTRÖM L, LINDGREN A, ISRAELSSON B, HULTBERG B. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. *J Intern Med* 1994, 236: 633-641

BROWN ED, ROSE A, CRAFT N, SEIDEL KE, SMITH JC. Concentrations of carotenoids, Retinol, and tocopherol in plasma in response to ingestion of a meal. *Clin Chem* 1989, 35: 310-312

BRUNER AB, JOFFE A, DUGGAN AK, CASELLA JF, BRANDT J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 1996, 348: 992-996

BURK RF. Clinical effects of selenium deficiency. *In: Essential and toxic trace elements in human health and disease* 1993, 181-190

CAHILL RJ, O'SULLIVAN KR, MATHIAS PM, BEATTIE S, HAMILTON H, O'MORAIN C. Effects of vitamin antioxidant supplementation on cell kinetics of patients with adenomatous polyps. *Gut* 1993, 34: 963-967

CHAPUY MC, ARLLOT ME, DUBŒUF F. BRUN J. CROUZET B et coll. Vitamin D, and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992, 327: 1637-1642

CHAPUY MC, ARLLOT ME, DELMAS PD, MEUNIER PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Br Med J* 1994, 308: 1081-1082

CHAPUY MC, SCHOTT AM, GARNERO P. HANS D, DELMAS PD et coll. Healthy elderly french women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 1129- 1133

CHEVALIER R Zinc and duration of treatment of severe malnutrition. *Lancet* 1995, 345: 1046-1047

CLARKE R. DALY L, ROBINSON K. NAUGHTEN E. CAHALANE S et coll. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991, 324: 1149-1155

COPE PC, HOWARD BD, BOUTWELL RK. The *in vitro* characterization of the inhibition of mouse brain kinase-C by retinoid Ro 10-9359. *Experimentia* 1986, 42: 1023

CZEIZEL AE, METNEKI J. DUDAS I. The effect of preconceptional multivitamin supplementation on fertility. *Internat J Vit Nutr Res* 1996, 66: 55-58

DEMAIO SJ, KING SB, LEMBO NJ, ROUBIN GS, HEARN JA et coll. Vitamin E supplementation, plasma lipids and incidence of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). *J Am Coll. Nutr* 1992, 11: 68-73

DELANGE E. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994, 4: 107-128

DONNAN PT, THOMSON M, FOWKES GR, PRESCOTT RJ, HOUSLEY E. Diet as a risk factor for peripheral arterial disease in the general population: the Edinburgh Artery Study. *Am J Clin Nutr* 1993, 57: 917-921

DONOVAN UM, GIBSON RS. Iron and zinc status of young women aged 14 to 19 years consuming vegetarian and omnivorous diets. *J Am Coll. Nutr* 1995, 14: 463-472

DRISKELL JA. Vitamin B6 requirements of humans. *Nutr Res* 1994, 14: 293-324

DUMONT JE, ERMANA AM, MAENHAUT C, COPPEE F. STANBURY JB. Large goitre as a maladaptation to iodine deficiency. *Clin Endocrinol* 1995, 43: 1-10

DUNN JT. Iodine supplementation and the prevention of cretinism. *Ann NY Acc Sc* 1994, 4: 107-128

DUNN JT. Seen deadly sins in confronting endemic iodine deficiency, and how to avoid them. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 1332- 1335

EN STROM JE, KAN I M LE, BRESLOW L. The relationship between vitamin C intake , general health practices and mortality in Alameda Country, California . *Am J Public Health* 1986, 76: 1124-1130

FILTEAU SM, MORRIS SS, TOMKINS AM, ARTHUR P. KIRKWOOD BR et coll. Lack of association between vitamin A status and measures of conjunctival epithelial integrity in young children in Northern Ghana. *Eur J Clin Nutr* 1994, 48: 669-677

FLORES H. CAMPOS F. ARAUJO CR, UNDERWOOD B. Assessment of marginal vitamin A deficiency in Brazilian children using the relative dose response procedure. *Am J Clin Nutr* 1984, 40: 1281-1289

FAO/WHO. Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultations. Food and Nutrition Series Rome. 1988, 23

FOOD AND NUTRITION BOARD. Recommended dietary allowances. 10th Ed. Washington DC: National Academy of Sciences, 1989, 1-285

FOTOUHI N. MEYDANI M, SANTOS MS, MEYDANI SN, HENNEKENS CH, GAZIANO JM. Carotenoid and tocopherol concentrations in plasma peripheral blood mononuclear cells, and red blood cells after long-term p-carotene supplementation in men. *Am J Clin Nutr* 1996, 63: 553-558

FRASER DR. Vitamin D. *Lancet* 1995, 345: 104-107

FREESE A, SWARTEZ KJ, DURING MJ, MARTIN JB. Kynurenine metabolites of tryptophan: implications for neurologic diseases. *Neurology* 1990, 40: 691-695

FUCHS GJ, AUSAYAKHUN S. RUCKPHAOPUNT S. TANSUHAJ A, SUSKIND RM. Relation ship between vitamin A deficiency, malnutrition, and conjunctival impression cytology. *Am J Clin Nutr* 1994, 60: 293-298

GABRIELLI GB, DE SANDRE G. Excessive tea consumption can inhibit the efficacy of oral iron treatment in iron-deficiency anemia. *Haematologica* 1995, 80: 518-520

GALLAGHER PG, EHRENKRANTZ RA. Nutrition anemias in infancy. *Clin Perinatol* 1995, 22: 671-692

GENEVER M, DICKSON IR. Influence of vitamin D status on hyaluron localization in bone. *Bone* 1996, 18: 429-435

GEY KF, PUSKA P, JORDAN P, MOSER UK. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-sectional epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991, 53: 326S-334S

GEY KF, MOSER UK, JORDAN P, STAHELIN HB, EICHHOLZER M, LUDIN E. Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of essential antioxidants: an epidemiological update with special attention to carotene and vitamin C. *Am J Clin Nutr* 1993, 57: 787S-797S

GEY KF. Ten-year retrospective on antioxidant hypothesis of arteriosclerosis: threshold plasma levels of antioxidant micronutrients related to minimum cardiovascular risk. *J Nutr Biochem* 1995, 6: 206-236

GHALAUT VS, GHALAUT PS, KHARB S, SINGH GR. Vitamin E in intestinal fat malabsorption. *Ann Nutr Metab* 1995, 39: 296-301

GLATZLE D, KÖRNER WF, CHRISTELLER S, WISS O. Method for the detection of a biochemical riboflavin deficiency. Stimulation of NADPH₂-dependent glutathione reductase from human erythrocytes by FAD in vitro. Investigation on the vitamin B2 status in healthy people and geriatric patients. *Int J Vitam Nutr Res* 1970, 40: 166-183

GOLUB MS, KEEN CL, GERSHWIN ME, HENDRICKX AG. Developmental zinc deficiency and behavior. *J Nutr* 1995, 125: 2263S-2271S

GOT L, GOUSSON T, DELACOUX E. Simultaneous determination of retinyl esters and retinol in human livers by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B: Biomed Appl* 1995, 668: 233-239

GUEANT JL, NICOLAS JR. Cobalamin and related binding proteins in clinical nutrition. GUEANT JL, NICOLAS JP, Eds, Amsterdam: Elsevier 1990, 1 - 128

GUEANT JL, GASTIN I, VIDAILHET M. Méthodes biologiques de diagnostic positif et étiologique des carences vitaminiques. *Nutr Clin Métabol* 1995, 9: 29-42

GUEANT JL, AIMONE GASTIN I, NAMOUR F, AMOUZOU E. Malabsorption des vitamines. In: Le statut vitaminique. LE MOEL G, SAVEROT-DAUVERGNE A, GOUSSON T, GUEANT JL, Eds. Paris: EM Inter 1998, 426-440

GUTTORMSEN AB, UELAND PM, NESTHUS I, NYGARD O, SCHNEEDE J et coll. Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia (> 40 pmol/liter). *J Clin Invest* 1996, 98: 2174-2183

HAUSER GA. Vitamin requirement in human pregnancy. *Int J Vitam Res* 1985, 27: 207-212

HENNEKENS CH, BURING JE, MANSON JE, STAMPFER M, ROSNER B et coll. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasm and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996, 334: 1145- 1149

HERBERT V. Development of folate human deficiency. In: Folic acid metabolism health and disease. PICCIANO M, STOKSTAD E. GREGORY J. Eds. Wiley-Liss 1990, 195-210

HERBERT V. Staging vitamin B 12 (cobalamin) status in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 1994, 59: 1213S-1222S

HERBETH B. MARANGON K. ROUSSEL AM, ARTUR Y. Vitamines anti-oxydantes et risque cardiovasculaire. In: Le statut vitaminique. LE MOEL G. SAVEROT-DAUVERGNE A, GOUSSON T, GUEANT JL, Eds. Paris: EM Inter 1998, 455-476

HOLICK MF. Vitamin D. New horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994, 60:619-630

JACOB RA, PIANALTO FS, AGEE RE. Cellular ascorbate depletion in healthy men. *J Nutr* 1992, 122: 1111-1118

JACOBSEN DW, GATAUTIS VJ, GREEN R. ROBINSON K. SAVON SR et coll. Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma: sex differences and correlation with cobalamin and folate concentration in healthy subjects. *Clin Chem* 1994, 40: 873-881

JARDEL A. Vitamines et grossesse. In: Le statut vitaminique. LE MOEL G. SAVEROTDAUVERGNE A, GOUSSON T, GUEANT JL, Eds. Paris: EM Inter 1998,343-353

JENG KC, YANG CY, SIU WY, TSAI YS, LIAO WJ, KUO JS. Supplementation with vitamins C and E enhances cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 1996, 64: 960-965

JHA P. FLATHER M, LONN E. FARKOUH M, YUSUF S. The antioxidant vitamins and cardiovascular disease: a critical review of epidemiologic and clinical trial data. *Ann Intern Med* 1995, 123: 860-872

JOOSTEN E. VAN DEN BERG A, RIEZLER R. NAURATH HJ, LINDENBAUM J et coll. Metabolic evidence that deficiencies of vitamin B12 (cobalamin) folate and vitamin B6 occur commonly in elderly people. *AmJ Clin Nutr* 1993, 58: 468-476

JOVANOVIC-PETERSON L, FACN, PETERSON CM. Vitamin and mineral deficiencies which may predispose to glucose intolerance of pregnancy. *J Am Coll Nutr* 1996, 15: 14-20

KALKWARF HJ, SPECKER BL, BIANCHI DC, RIANZ J. HO M. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *N Engl J Med* 1997,337: 523-528

KANG SS, PASSEN EL, RUGGIE N. WONG P. SORA H. Thermolabile defect of methylene-tetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation* 1993, 88: 1463-1469

KELI SO, HERTOOG MGL, FESKENS EJM, KROMHOUT D. Dietary flavonoids, antioxidant vitamins, and incidence of stroke. The Zutphen Study. *Arch Intern Med* 1996, 156:637-642

KRISTENSEN HL, VADSTRUP S. KNUDSEN N. SIERBAEK-NIELSEN K. Development of hyperthyroidism in nodular goiter and thyroid malignancies in an area of relatively low iodine intake. *J Endocrinol Invest* 1995, 18: 41-43

KUZMINSKI AM, DEL GLACCO EJ, ALLEN RH, STABLER SP, LINDENBAUM J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998, 92: 1-9

LE MOEL G. Vitamine B2 ou riboflavine. *In: Le statut vitaminique.*

LE MOEL G. SAVEROT-DAUVERGNE A, GOUSSON T, GUEANT JL, Eds, Paris: EM inter 1998, 197-221

LE MOEL G. SAVEROT-DAUVERGNE A, GOUSSON T, GUEANT JL. Le statut vitaminique. Paris: EM inter 1998, 1-550

LEVANDER OA, WHANGER PD. Deliberations and evaluations of the approaches, end-points and paradigms for selenium and iodine dietary recommendations. *J Nutr* 1996, 126: 2427S-2434S

LEVINE M, CANTILENA-CONRY C, WANG Y, WELCH R. WASHKO P et coll. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended requirement. *Proc Natl Acad Sci* 1996, 93: 3704-3709

LINDENBAUM J. HEALTON EB, SAVAGE DG. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988, 318: 1720-1728

LINDER MC, HAZEGH-AZAM M. Copper biochemistry and molecular biology. *AmJ Clin Nutr* 1996, 63: 797S-811S

LUPTON JR, STEINBACH G, CHANG WC, O'BRIEN BC, WIESE S et coll. Calcium supplementation modifies the relative amounts of bile acids in bile and affects key aspects of human colon physiology. *J Nutr* 1996, 126: 1421-1428

LYNCH SR, BAYNES RD. Deliberations and evaluations of the approaches endpoints and paradigms for iron dietary recommendations. *J Nutr* 1996, 126: 2404S-2409S

MALINOW MR, DUELL PB, HESS DL, ANDERSON PH, KRUGER WD et coll. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998, 338: 1009

MALINOW MR, KANG SS, TAYLOR LM, WONG PWK, COULL B et coll. Prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1989, 79: 1180-1188

MALVY DJM, BURTSCHY B, ARNAUD J, SOMMELET D, LEVERGER G et coll. Serum B carotene and antioxidant micronutrients in children with cancer French study group: serum beta-carotene and antioxidant vitamins in children with cancer. *Int J Epidemiol* 1993, 22: 761-771

MARIOTT BM. Vitamin D supplementation: a word of caution. *Ann Intern Med* 1997, 127: 231-233

MCCULLY KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969, 56: 111-128

MILLS JL, MCPARTLIN JM, KIRKE PN, LEE y, CONLEYMR, WEIR DG. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects. *Lancet* 1995, 345: 149-151

NATHAN I, HACKETT AF, KIRBY S. The dietary intake of a group of vegetarian children.. aged 7-11 years compared with matched omnivores. *Br J Nutr* 1996, 75: 533-544

NISHI Y Zinc and growth. *J Am Coll Nutr* 1996, 15: 340-344

O'DELL B. Interleukin-2 production is altered by copper deficiency. *Nutr Rev* 1994, 51:307-309

O'DELL BL. Endpoints for determining mineral element requirements: an introduction. *J Nut* 1996, 126: 2342S-2344S

O'KEEFE CA, BAILEY LB, THOMAS EA, HOFLE SA, DAVIS BA et coll. Controlled dietary folate affects folate status in nonpregnant women. *J Nutr* 1995, 125: 2717-2725

OLIVARES M, UAUY R. Copper as an essential nutrient. *Am J Clin Nutr* 1996, 63:791S-796S

OLSON JA. Hypovitaminosis A: contemporary scientific issues. *J Nutr* 1994, 124:1461S-1466S

OMENN GS, GOODMAN G. THORNQUIST M, BALMES J. CULLEN M et coll. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996, 334: 1150-1155

ONG DE. Retinoid metabolism during intestinal absorption. *J Nutr* 1993, 123: 351-355

PERCIVAL SS. Neutropenia caused by copper deficiency: possible mechanisms of action. *Nutr Rev* 1995, 53: 59-66

POIRIER MC, BELAND FA. DNA adducts measurements and tumor incidence during chronic carcinogen exposure in animal models: implications for DNA adduct-based human cancer risk. *Chem Res Toxicol* 1992, 5: 749-755

POLITT E. Iron deficiency and cognitive function. *Annu Rev Nutr* 1993, 13: 521 -537

POLITT E. Functional significance of the covariance between protein in energy malnutrition and iron deficiency anemia. *J Nutr* 1995, 125: 2272S-2277S

POTIER DE COURCY G. Apports conseillés en vitamines. DUPIN H. ABRAHAM J. GIA CHETTI I, Eds. Paris: Lavoisier Techniques et Documentation 1994,55

PRASAD AS. Zinc deficiency in women, infants and children. *J Am Coll Nutr* 1996,15 : 113-120

PRENTICE A. Calcium supplementation during breast-feeding. *N Engl J Med* 1997,337: 558-559

RAPOLA JM, VIRTAMO J. HAUKKA JK, HEINONEN OP, ALBANES D et coll. Effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of angina pectoris. A randomized, double blind, controlled trial. *JAMA* 1996, 275: 693-698

REGNSTROM J. NILSSON J. MOLDEUS K. STROM K. BAVENHOLM P. TORNVALL R Inverse relation between the concentration of low-density-lipoprotein vitamin E and severity of coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 1996, 63: 377-385

RIMM EB, STAMPFER MJ, ASCHERIO A, GIOVANNUCCI E. COLDITZ GA et coll. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993, 328:1450-1456

ROBINSON K. MAYER EL, MILLER PD, GREEN R. VAN LENTE F et coll. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate: independent and reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995, 92: 2825-2830

ROSENBERG IH. Folate absorption: clinical questions and metabolic answers. *Am J Clin Nutr* 1990, 51: 531-534

RUDMAN D. Nutritional requirements. In: Harrison's principles of internal medicine. BRAUNWALD E, ISSELBACHER KJ, PETERSDORF RG, WILSON JD, MARTIN JB, FAUCI AS, Eds. Hambourg: McGraw Hill Book Company GmBH 1987, 383-390

SAVAGE DG, LINDENBAUM J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. *Baillieres Clin Haematol* 1995, 8: 657-678

SCHNEEDEJ, DAGNELIE PC, VAN STAVEREN A, VOLLSET SE, REFSUM H et coll. Methylmalonic acid and homocysteine in plasma as indicators of functional cobalamin deficiency in infants on macrobiotic diets. *Pediatr Res* 1994, 36: 194-201

SELHUB J, JACQUES PF, WILSON PWF, RUSH D, ROSENBERG IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteine in an elderly population. *JAMA* 1993, 270: 2693-2698

SEMBA R. Vitamin A, immunity and infection. *Clin Inf Dis* 1994, 19: 489- 199

SHAW G, WASSERMAN C, BLOCK G, LAMMER E. High maternal vitamin A intake and risk of anomalies of structures with a cranial neural crest cell contribution. *Lancet* 1996, 347: 899-900

SHILS ME, RUDE RK. Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for magnesium dietary recommendations. *J Nutr* 1996, 126: 2398S-2403S

SHIMBO S, HAYASE A, MURAKAMI M, HATAI I, HIGASHIKAWA K et coll. Use of a food composition data base to estimate daily intake of nutrient or trace elements in Japan, with reference to its limitation. *Food Addit Contam* 1996, 13: 775-786

SHORAH CJ, SCOTT DL, NEWILL A, MORGAN DB. Clinical effects of vitamin C in elderly inpatients with low vitamin C levels. *Lancet* 1979, 24: 403-405

STABLER SP, MARCELL PD, PODELL ER, ALLEN RH, SAVAGE DG, LINDENBAUM J. Quantitation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest* 1988, 81: 466-474

STEPHENS NG, PARSONS A, SCHOFIELD PM, KELLY F, CHEESEMAN K et coll. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease. Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996, 374: 781-786

TAYLOR A, JACQUES PJ, NADLER D, MORROW F, SULSKY SI, SHEPARD D. Relationship between ascorbic acid consumption and levels of total and reduced ascorbic acid in lens, aqueous humour and plasma. *Curr Eye Res* 1991, 10: 751-759

THE ALPHA-TOCOPHEROL BETA CAROTENE CANCER PREVENTION GROUP. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancer in male smokers. *N Engl J Med* 1994, 330: 1029-1035

THOMAS SR, NEUZIL J, MOHR D, STOCKER R. Co-antioxidants make alpha-tocopherol an efficient antioxidant for low-density lipoprotein. *Am J Clin Nutr* 1995, 62: 1357S-1364S

TOSTELLO L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996, 156: 1143-1148

UBBINK JB, HAYWARD VERMAAK WJ, VAN DER MERWE A, BECKER PJ. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr* 1993, 57: 47-53

UBBINK JB, VERMAAK WJ, VAN DER MERWE A, BECKER PJ, DELPORT R, POTGIETER HC. Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J Nutr* 1993, 124: 1927-1933

UHLEMANN ER, TENPAS JH, LUCKY AW, SCHULMAN JD, MUDDH, SHULMAN R. Platelet survival and morphology in homocystinuria due to cystathionine synthase deficiency. *N Engl J Med* 1976, 295: 1283-1286

VAN DEN BERG H. Vitamin A intake and status. *Eur J Clin Nutr* 1996, 50: 7S-12S

VANDERSLICE JT, HIGGS DJ. Vitamin C content of foods: sample variability. *Am J Clin Nutr* 1991, 54: 1323S-1327S

VAN POPPEL G, KOK FJ, DUIJZINGS P, DE VOGEL N. No influence of beta carotene on smoking-induced DNA damage as reflected by sister chromatid exchanges. *Int J Cancer* 1992a, 51: 355-358

VAN POPPEL G, KOK FJ, HERMUS RJ. Beta-carotene supplementation in smokers reduces the frequency of micronuclei in sputum. *Br J Cancer* 1992b, 66: 1164-1168

VANDEKAMP JL, SNIDER A. Response of kynurenine pathway enzymes to pregnancy and dietary level of vitamin B6. *Pharmacol Biochem Behaviour* 1995, 51: 753-758

- VIDAILHET M, TOUATI G. Vitamines et erreurs innées du métabolisme. *In: Le statut vitaminique.* LE MOEL G, SAVEROT-DAUVERGNE A, GOUSSON T, GUEANT JL, Eds. Paris :EM inter 1998,391-409
- WASTNEY ME, ANGELUS P, BARNES RM, SIVA SUBRAMANIAN KN. Zinc kinetics in preterm infants: a compartmental model based on stable isotope data. *Am J Physiol* 1996, 271: R1452-R1459
- WATON NJ, HUTCHINSON CH, ATTA HR. Vitamin A deficiency and xerophthalmia in the United Kingdom. *Br Med J* 1995, 3 10: 1050-1051
- WERNINGHAUS K, MEYDANI M, BHAWAN J, MARGOLIS R, BLUMBERG JB, GILCHREST BA. Evaluation of the photoprotective effect of oral vitamin E supplementation. *Arch Dermatol* 1994, 130: 1257-1261
- WIEDERMANN U, TARKOWSKI A, BREMELL T, HANSON LA, KAHU H, DAHLGREN UI. Vitamin A deficiency predisposes to *Staphylococcus aureus* infection. *Infection and Immunity* 1996, 64: 209-214
- WILSON JD. Vitamin deficiency and excess. *In: Harrison's principles of internal medicine.* BRAUNWALD E, ISSELBACHER KJ, PETERSDORF RG, WILSON JD, MARTIN JB, FAUCI AS, Eds. Hambourg: McGraw Hill Book Company GmBH 1987, 410-418
- WU LL, WU J, HUNT SC, JAMES BC, VINCENT GM et coll. Plasma homocysteine as a risk factor for early familial coronary artery disease. *Clin Chem* 1994, 40: 552-561
- YOKOYAMA S, SMITH TL, KAWANO KKH, KUMMEROW FA. Effect of magnesium on secretion of platelet-derived growth factor by cultured human arterial smooth muscle cells. *Magnes Res* 1996, 9: 93-99
- ZITTOUN J. Acide folique. *In: Le statut vitaminique.* LE MOEL G, SAVEROT-DAUVERGNE A, GOUSSON T, GUEANT JL, Eds. Paris: EM inter 1998,287-302

4

Déterminants de la prise alimentaire

“ Manger ” est un comportement complexe en relation avec des mécanismes nerveux très diversifiés: les premiers, qualifiés d'états de motivations, directement liés aux procédures de l'acte alimentaire, sont la faim, la satiété, les préférences alimentaires et les appétits spécifiques pour les macronutriments et les micronutriments, dont le sel. Les seconds, sans spécificité particulière avec les comportements ingestifs, procèdent de mécanismes psychophysiologiques plus généraux en rapport avec le plaisir, le confort individuel, l'hédonisme. Les conduites alimentaires sont donc le résultat de l'intégration de plusieurs déterminismes neurobiologiques. Par ailleurs, gènes, expériences précoces de la vie et choix philosophiques et culturels ont des effets organisateurs importants sur ces déterminismes. Dans le cas de la dénutrition, cette pluralité de mécanismes est porteuse d'espoirs quant à la possibilité d'interventions thérapeutiques cohérentes suivant le contexte qui a conduit à l'état dénutri.

Modélisation des comportements ingestifs

Bien loin d'un réflexe, la prise alimentaire procède d'un comportement contrôlé de façon complexe, à la fois dans le cadre de l'homéostasie physiologique (par exemple pour le maintien à l'équilibre de la balance énergétique) et dans le cadre de l'homéostasie comportementale (cas du plaisir né des caractéristiques palatales d'un aliment).

Homéostasies physiologique et comportementale

Que ce soit la “ constance du milieu intérieur ” introduite par Claude Bernard à la fin du siècle dernier, ou le concept d'homéostasie décrit au début de ce siècle par Walter Cannon, il est clair que l'homéostasie physiologique, modèle dominant la physiologie des régulations, s'appuie sur ces notions. Les bases fondamentales de ces mécanismes reposent sur un système de mesure et des effecteurs efficaces capables de maintenir à un niveau stable une variable

biologique. Pour les flux énergétiques, qui sont le fondement même de la vie, on peut considérer que les apports alimentaires ont deux objectifs: équilibrer les besoins énergétiques et maintenir constant un certain niveau des réserves. C'est dans les années cinquante que les hypothèses concernant deux systèmes homéostatiques ont été énoncées: la première, l'hypothèse glucostatique (Mayer, 1955), repose sur le rôle central joué par le glucose dans l'ensemble du métabolisme énergétique de nos cellules. La seconde, l'hypothèse lipostatique (Kennedy, 1953) s'appuie sur la fonction " stockage d'énergie " assurée par les adipocytes. La procédure qui assure l'état stable des systèmes repose sur le rétrocontrôle, ou *feed back*, négatif: il asservit le niveau des disponibilités cellulaires en glucides ou les réserves de lipides à une valeur précise (valeur de référence, valeur de consigne ou *set point*). Les effecteurs sont la faim et la satiété, ce sont les états de motivation qui modulent la prise alimentaire. D'autres homéostats physiologiques reposant sur des bases métaboliques probables ont été évoqués: l'aminostat, qui participe au maintien du capital protéique et gouverne la satisfaction des besoins protéiques et le modèle ischymétrique, qui se fonde sur le stock d'énergie immédiatement disponible au travers du rapport entre ADP et ATP. Dans la réalisation de son comportement alimentaire, le sujet humain de nos sociétés développées met rarement en jeu ses variables physiologiques et les mécanismes qui les sous-tendent. Ce sont plutôt des aspects psychosociologiques et cognitifs qui sont concernés. Depuis les études princeps sur les jumeaux et l'adoption, les généticiens ont diversifié leurs outils d'analyse et il est maintenant clairement établi qu'une part du contrôle du poids corporel d'un individu dépend de facteurs génétiques. Dans cette perspective, il semble que le développement d'études sur les relations " gènes et comportements, gènes et traits psychologiques " soit plus prometteur pour la compréhension des déterminants du comportement alimentaire que celles conduites sur le thème " gènes et métabolismes ". L'emprise de la communication sur nos sociétés et sur les individus, et notamment la communication distribuée, conduit chacun d'entre nous à " instrumentaliser " son comportement alimentaire dans ses rapports avec l'autre et la société. Nos conduites alimentaires deviennent alors des outils d'insertion ou de désinsertion sociale, comme ce qui est fréquemment observé dans les situations de précarité ou chez la personne âgée. De nombreux auteurs n'hésitent plus alors à poser les principes d'une homéostasie comportementale. Toutefois, la définition des " variables comportementales " par analogie aux " variables physiologiques " est loin d'être aboutie: on peut cependant citer certains aspects hédoniques comme les préférences alimentaires, les appétits spécifiques pour le salé, le sucré ou le gras. Sur des aspects cognitifs, on peut évoquer les tabous alimentaires, les prises rituelles ou superstitieuses d'aliments, les aspects punitifs et rédempteurs du jeûne. C'est au niveau du cerveau que sont gérés les prises de décision et les conflits possibles entre homéostasie physiologique et homéostasie comportementale

(figure 4.1). Deux types de procédures sont mis en œuvre: une procédure de régulation, qui fixe les valeurs de référence des variables à spectre large des différents homéostats (glucostat, lipidostat, aminostat, ischymétrie, adipostat et pondérostat). Ces niveaux de référence sont maintenus constants par un second type de procédures qui regroupe les contrôles de la prise alimentaire: ceux -ci reposent sur les principes de l'homéostasie physiologique, concernant l'ensemble de l'organisme, ou comportementale, faisant alors référence aux interactions avec l'environnement et les congénères. Les neurosciences disposent de peu de données concernant ces différents domaines de régulation. La confrontation entre approches psychologique et neurobiologique n'est pas encore productive d'hypothèses mécanistiques, on ne dispose d'aucune donnée sur les structures nerveuses, les réseaux neuronaux, la cascade de médiateurs impliqués dans ces processus décisionnels.

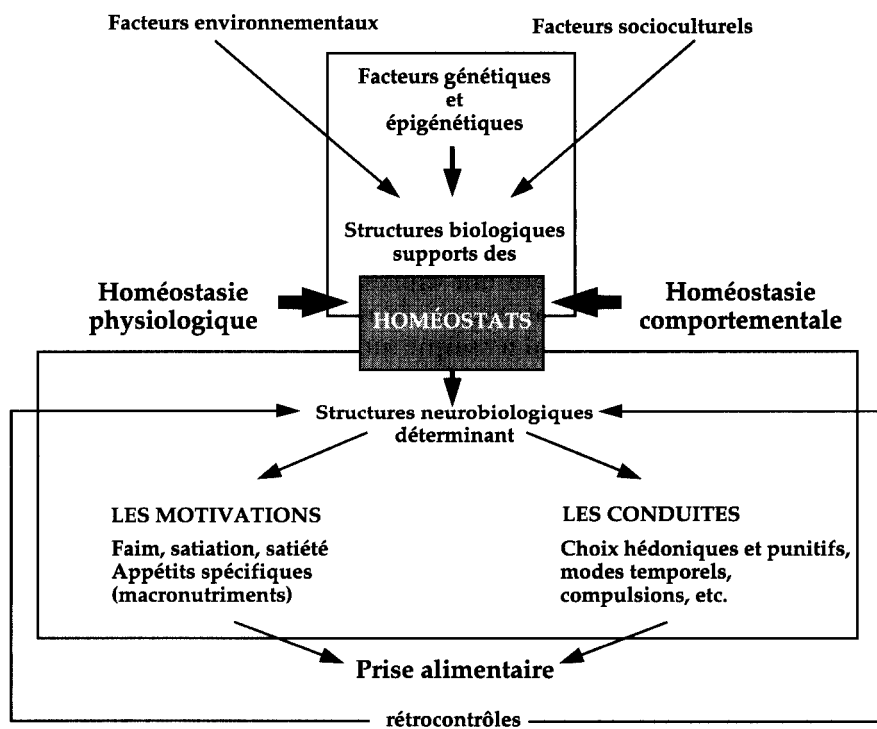


Figure 4.1: Modélisation des comportements ingestifs.

CSF: liquide céphalo-rachidien.

L'autre intervention manifeste du système nerveux central se réalise dans la mise en place des procédures de la physiologie anticipatrice. Ce sont des mécanismes à court terme, tel le rassasiement (*satiété*) qui stoppe la prise alimentaire sur des informations liées à l'ingestion (sensorialité oropharyngée,

mécanoréception de la poche gastrique). Ce sont également des mécanismes à long terme comme ceux qui favorisent la constitution des tissus de réserve en prévision des saisons de faible disponibilité alimentaire; dans ce domaine, les mécanismes de la récompense (*reward system*) facilitent et entretiennent la prise d'aliment à fort potentiel de stockage (sucres rapides et graisses).

Pondérostat et boucle leptine

L'hypothèse glucostatique du contrôle de la prise alimentaire s'est trouvée assez rapidement confortée grâce à un ensemble de données expérimentales et physiopathologiques, notamment dans le cadre de la maladie diabétique. L'utilisation sur des modèles animaux d'agonistes toxiques du glucose (2-désoxy-D-glucose, aurothioglucose) a permis de développer le concept de neurone glucorécepteur; ce sont des travaux électrophysiologiques, notamment ceux de Oomura (1976), qui en ont établi la crédibilité, le neurone étant à la fois le biocapteur du niveau des réserves cellulaires en glucides et l'effecteur capable d'initier la faim ou la satiété.

Le pondérostat est le modèle théorique qui s'est le plus imposé au regard du clinicien face au constat de l'échec relatif des techniques médicales d'amaigrissement, avec un retour progressif au poids de départ, voire au -delà. Tout se passe comme si la masse grasse était l'objet d'un rétrocontrôle asservi à une valeur de référence propre à chaque individu: le poids de confort. Toutefois, ce modèle a longtemps présenté une faiblesse tenant principalement à la méconnaissance du système intrinsèque de mesure de la masse grasse: par quel mécanisme le cerveau est-il renseigné sur le niveau d'adiposité de l'organisme ?

Dès 1978, des expériences de parabiose entre modèles génétiques de souris obèses de type ob/ob ou db/db conduisent Coleman à penser que le premier type d'obésité (ob/ob) est la conséquence d'une impossibilité génétique d'ex primer un facteur humoral, surexprimé dans le second type; mais la souris db/db ne possède pas de récepteur pour ce facteur. Ce messenger chimique sanguin modulerait les deux aspects du bilan énergétique: il diminuerait la prise alimentaire et augmenterait les dépenses énergétiques.

Ce n'est qu'en 1994 que les généticiens et les biologistes moléculaires (Zhang et coll., 1994) ont identifié le gène muté chez la souris ob/ob et son homologue dans la souche sauvage. Ce gène code pour une protéine, l'Ob -protéine, biosynthétisée par les adipocytes et libérée dans le plasma et qui est également dénommée leptine. Sa concentration plasmatique est en corrélation avec la masse adipeuse du sujet (Stephens et Caro, 1998 pour revue) et varie en fonction du jeûne et de la renutrition. Le gène de son récepteur a également été identifié (Tartaglia et coll., 1995; Chen et coll., 1996): il ne possède qu'un seul domaine transmembranaire et appartient à la famille des récepteurs aux cytokines. Il se présente sous deux isoformes, la forme courte du fait d'un 76 domaine cytosolique réduit (ObRA) est présente sur les cellules à l'interface

mécanoréception de la poche gastrique). Ce sont également des mécanismes à long terme comme ceux qui favorisent la constitution des tissus de réserve en prévision des saisons de faible disponibilité alimentaire; dans ce domaine, les mécanismes de la récompense (*reward system*) facilitent et entretiennent la prise d'aliment à fort potentiel de stockage (sucres rapides et graisses).

Pondérostat et boucle leptine

L'hypothèse glucostatique du contrôle de la prise alimentaire s'est trouvée assez rapidement confortée grâce à un ensemble de données expérimentales et physiopathologiques, notamment dans le cadre de la maladie diabétique. L'utilisation sur des modèles animaux d'agonistes toxiques du glucose (2 désoxy D-glucose, aurothioglocose) a permis de développer le concept de neurone glucorécepteur; ce sont des travaux électrophysiologiques, notamment ceux de Oomura (1976), qui en ont établi la crédibilité, le neurone étant à la fois le biocapteur du niveau des réserves cellulaires en glucides et l'effecteur capable d'initier la faim ou la satiété.

Le pondérostat est le modèle théorique qui s'est le plus imposé au regard du clinicien face au constat de l'échec relatif des techniques médicales d'amaigrissement, avec un retour progressif au poids de départ, voire au -delà. Tout se passe comme si la masse grasse était l'objet d'un rétrocontrôle asservi à une valeur de référence propre à chaque individu: le poids de confort. Toutefois, ce modèle a longtemps présenté une faiblesse tenant principalement à la méconnaissance du système intrinsèque de mesure de la masse grasse: par quel mécanisme le cerveau est-il renseigné sur le niveau d'adiposité de l'organisme ?

Dès 1978, des expériences de parabiose entre modèles génétiques de souris obèses de type ob/ob ou db/db conduisent Coleman à penser que le premier type d'obésité (ob/ob) est la conséquence d'une impossibilité génétique d'exprimer un facteur humoral, surexprimé dans le second type; mais la souris db/db ne possède pas de récepteur pour ce facteur. Ce messenger chimique sanguin modulerait les deux aspects du bilan énergétique: il diminuerait la prise alimentaire et augmenterait les dépenses énergétiques.

Ce n'est qu'en 1994 que les généticiens et les biologistes moléculaires (Zhang et coll., 1994) ont identifié le gène muté chez la souris ob/ob et son homologue dans la souche sauvage. Ce gène code pour une protéine, l'Ob -protéine, biosynthétisée par les adipocytes et libérée dans le plasma et qui est également dénommée leptine. Sa concentration plasmatique est en corrélation avec la masse adipeuse du sujet (Stephens et Caro, 1998 pour revue) et varie en fonction du jeûne et de la renutrition. Le gène de son récepteur a également été identifié (Tartaglia et coll., 1995; Chen et coll., 1996): il ne possède qu'un seul domaine transmembranaire et appartient à la famille des récepteurs aux cytokines. Il se présente sous deux isoformes, la forme courte du fait d'un 76 domaine cytosolique réduit (ObRA) est présente sur les cellules à l'interface

entre le secteur plasmatique et le compartiment cérébral du liquide céphalorachidien. Il assure la translocation du message chimique émis par les tissus adipeux, de la circulation systémique vers le tissu nerveux au travers notamment des plexus choroides. La leptine diffuse dans le cerveau, elle se lie à ses récepteurs longs (ObRB) dont le domaine cytosolique complètement développé assure la transduction du message dans le neurone cible. Ces récepteurs longs sont très fortement exprimés dans les sous-populations de neurones hypothalamiques intervenant dans la diminution de la prise alimentaire (Håkansson et coll., 1998; Huang et coll., 1996; Mercer et coll., 1996).

Les éléments du mécanisme *feed-back* du lipostat peuvent maintenant s'enchaîner dans une boucle (figure 4.2). Cependant, les raisons de la non-fonctionnalité de ces mécanismes chez les sujets humains obèses posent de nombreuses questions et font l'objet de travaux intensifs. Par ailleurs, les implications de cette "boucle leptine" dans les états de maigreur ne sont que très peu documentées.

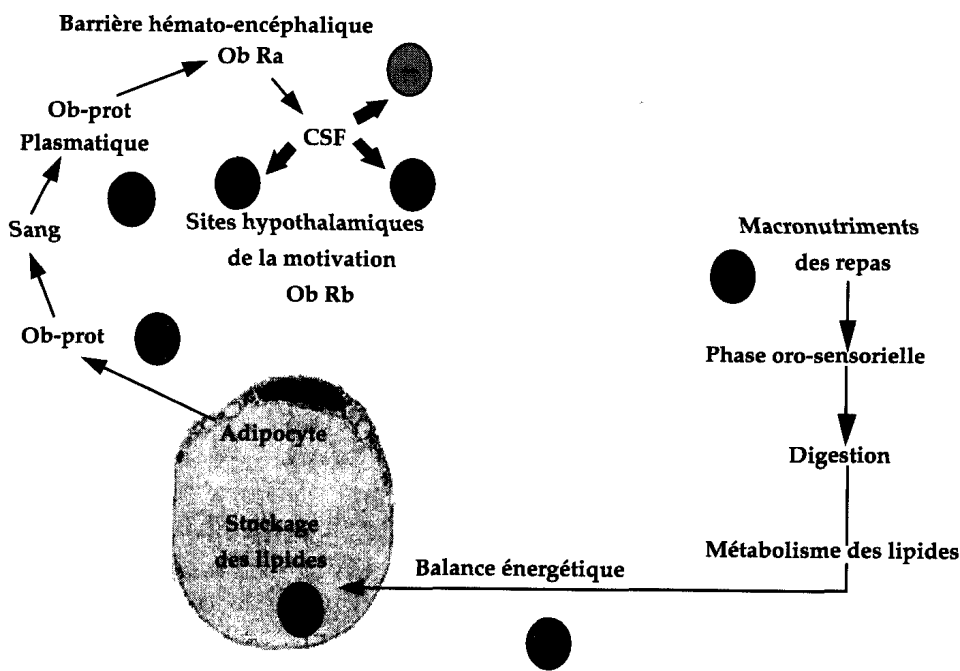


Figure 4.2: Boucle de la leptine (Ob-protéine).

Ob-prot-protéine; ObRa: forme courte du récepteur de la leptine; ObRb: forme longue du récepteur de la leptine; CSF: liquide céphalo-rachidien

C'est à partir d'arguments cliniques (le syndrome hypothalamique latéral) et d'arguments expérimentaux de nature lésionnelle chez le rat que “ aire hypothalamique latérale ” (AHL) et “ noyaux ventromédians de l'hypothalamus ” (VMH) ont longtemps été qualifiés de centre de la faim et centre de la satiété, respectivement. Les neuroendocrinologues, par la multitude de travaux réalisés sur l'hypothalamus et la grande diversité technologique de leurs approches, ont mis en évidence une abondance de neuromédiateurs, le plus souvent peptidergiques, et une complexité morphofonctionnelle pour chacun des noyaux hypothalamiques actuellement impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire: noyaux arqués, noyaux suprachiasmatiques et noyaux paraventriculaires.

Noyaux paraventriculaires hypothalamiques: un rôle clé

Les noyaux paraventriculaires (NPV), formations paires de l'hypothalamus dorso-médian, sont une cible expérimentale et pharmacologique très souvent évoquée dans plusieurs modèles du comportement alimentaire.

Les NPV de rats sont composés d'environ 20 000 neurones, divisés en sous-populations sur:

- des critères de morphologie neuronale (parties magnocellulaire et parvocellulaire);
- des caractéristiques neurochimiques, en particulier les coexistences peptide/peptide ou peptide/neurotransmetteur;
- une systématisation des afférences, vers des zones fonctionnelles neuroendocrines (neurohypophyse et plexus porte adénohypophysaire de l'éminence médiane), ou vers des zones neuromodulatrices mésencéphaliques, rhombencéphaliques et médullaires).

Ils reçoivent de très nombreuses afférences nerveuses délivrant leurs informations à l'aide d'une grande diversité de neuromédiateurs. Plus de vingt neuropeptides et neurotransmetteurs ont été identifiés dans les soma neuronaux et les afférences paraventriculaires, plusieurs d'entre eux étant cosynthétisés dans les mêmes neurones, ajoutant ainsi à la complexité des mécanismes neurobiologiques. Une moitié d'entre eux environ se trouve concernée par la prise alimentaire (tableau 4.I).

Les informations reçues et intégrées par les NPV sont de deux natures. Elles peuvent être humorales, en provenance des glandes endocrines elles mêmes ou d'organes possédant des fonctions endocrines, comme le tissu adipeux qui biosynthétise et libère la leptine. Ces messagers chimiques sont véhiculés par les liquides interstitiels du cerveau, soit à partir de zones sans barrières hématoencéphaliques (noyaux hypothalamiques arqués), soit à partir de translocations plasma/liquide céphalorachidien, comme cela a été évoqué précédemment. Les informations peuvent également être d'origine nerveuse, ascendantes

Tableau 4.1: Neuromédiateurs centraux contrôlant le comportement alimentaire, répartis suivant leurs effets anorexigène ou orexigène.

Inhibiteurs de la prise alimentaire	Stimulants de la prise alimentaire
Sérotonine	Dopamine
Corticolibérine	Noradrénaline
Neurotensine	Neuropeptide Y
Vasopressine	Hormone de mélanocortination (MCH)
Protéine Agouti	Orexines A et B
Hormone de mélanostimulation (MSH)	Endorphines, dynorphines
Tumor necrosis factor α (TNF α)	Galanine
Cocaine-amphétamine regulated transcript (CAR)	Hormone stimulant l'hormone de croissance (GHRH)

en provenance du tronc cérébral (centres neurovégétatifs, informations sensorielles), intrahypothalamiques notamment à partir des noyaux arqués, intralimbiques de l'hippocampe, de l'amygdale ou descendantes en provenance des zones corticales et septales, et des zones de sensorialité olfactive.

Il est clair que l'hypothalamus, et plus particulièrement les NPV, sont des éléments de la voie finale commune qui met en œuvre la stratégie alimentaire décidée par l'individu.

Neuromédiateurs

La plupart des neurotransmetteurs (acétylcholine, catécholamines, indolamines, GABA, glutamate) sont identifiables dans les noyaux hypothalamiques concernés par la prise alimentaire. Ce sont dans les afférences qu'ils sont le mieux représentés. Dopamine, noradrénaline et sérotonine sont impliquées dans plusieurs mécanismes neurobiologiques déterminant soit la faim, soit la satiété. Il existe de nombreux travaux démontrant le rôle anorexigène des afférences sérotoninergiques dans l'hypothalamus.

Neuropeptides orexigènes

À l'heure actuelle, deux peptides, le neuropeptide Y (NPY) et la galanine (GAL), semblent plus particulièrement impliqués dans les mécanismes de préférence alimentaire pour les macronutriments.

Le neuropeptide Y est actuellement le plus puissant des peptides stimulant la prise alimentaire (Stanley, 1993). Lorsqu'il est injecté dans le noyau paraventriculaire hypothalamique (NPV) chez des animaux ayant un choix entre les trois sources de macronutriments purs supplémentés en vitamines et minéraux, il induit à faibles doses une très forte augmentation de la prise glucidique, et uniquement glucidique (Stanley et coll., 1985). Ceci est confirmé

lorsque le choix est proposé entre deux sources de macronutriments dont l'une est obligatoirement des glucides (Stanley et coll., 1985) ou entre deux régimes

contrastés: soit très riche en glucides (amidon 68 %), soit très riche en lipides (huile + saindoux 68 %) (Morley et coll., 1987).

Un autre peptide orexigène, la galanine, injecté dans les mêmes conditions de choix entre les trois macronutriments, stimule préférentiellement la consommation de lipides (Tempel et coll., 1988). L'injection d'oligonucléotides antisens de la galanine dans le NPV induit une diminution de plus de 50 % de la consommation de lipides en situation de choix (Akabayashi et coll., 1994a). Cependant, cette spécificité d'action de la galanine sur les lipides a été discutée par d'autres équipes (Corwin et coll., 1995; Smith et coll., 1996), et il semble que la consommation basale de lipides de chaque animal ainsi que les conditions du choix proposé soient des facteurs qui interfèrent de façon importante dans l'effet de la galanine.

Des précisions intéressantes ont été apportées par des perfusions intracérébrales chroniques (répétées ou continues) de neuropeptide Y. Lorsque les injections sont répétées toutes les huit heures, une augmentation de la consommation de lipides est également enregistrée (Stanley et coll., 1989). Lorsque la perfusion est réalisée en continu pendant deux semaines grâce à l'utilisation de minipompes osmotiques de type Alzet (Beck et coll., 1992a) et que les animaux ont le choix entre un régime riche en glucides et un régime riche en lipides, la consommation de glucides est fortement stimulée pendant les neuf premiers jours de perfusion, alors que celle de lipides n'est augmentée que pendant les deux premiers jours de perfusion. La stimulation de la prise de lipides est donc saturable bien plus rapidement que celle de glucides.

Il existe un rétrocontrôle exercé par les macronutriments sur l'action et les taux des peptides. Ce point est particulièrement bien démontré pour le neuropeptide Y, que ce soit en situation aiguë, à court terme ou à long terme. À court terme (deux semaines), lorsque l'on augmente le rapport glucides/lipides dans un régime imposé, on observe une baisse des concentrations de NPY dans la partie parvocellulaire du noyau paraventriculaire. Si le régime n'est plus imposé et si l'on donne le choix à ces animaux entre un régime riche en lipides et un régime riche en glucides, cette relation est confirmée, le taux de neuropeptide Y dans ce noyau s'adaptant au choix alimentaire des animaux (Beck et coll., 1990, 1992b). À long terme, lorsque les animaux sont nourris avec ces régimes contrastés dès le sevrage et jusqu'à l'âge de 120 jours, on observe le même phénomène qu'à court terme. Le rétrocontrôle par le régime riches en glucides des taux de NPY dans le noyau paraventriculaire est également observé dans le noyau arqué (Beck et coll., 1994).

Il existe dans la littérature des arguments plus spontanés ” montrant le lien entre ces peptides et les préférences alimentaires. Le premier d'entre eux est d'ordre chronologique. Il s'agit des variations endogènes nycthémerales des peptides hypothalamiques associées au changement de préférences lors du cycle jour/nuit. Une augmentation importante des taux et de la libération de

NPY est observée dans le noyau paraventriculaire lors de la transition jour/nuit, qui est une période clé pour le déclenchement de la prise alimentaire (Jhanvar Uniyal et coll., 1990; Stricker-Krongrad et coll., 1997). Des études parallèles ont montré que les premières heures de cette période, et surtout le premier repas nocturne, sont

caractérisés par l'ingestion d'une très forte proportion de glucides lorsque les rats ont le choix entre les trois sources de macronutriments purs (Tempel et coll., 1989). De même, la consommation préférentielle de lipides en deuxième partie de période nocturne est associée à des taux élevés de galanine dans la partie médiodorsale de l'hypothalamus (Tempel et Leitowitz, 1990; Akabayashi et coll., 1994b).

Chez le rat BrattleLoro qui a une préférence marquée pour les lipides, le *tum-over* de la galanine est augmenté au niveau du noyau paraventriculaire (Burlet et coll., 1996). Dans un groupe de rats Long-Evans normaux, parmi lesquels on a sélectionné des rats à préférence marquée pour les lipides et des rats à préférence marquée pour les glucides, on constate que les seules variations en neuropeptides hypothalamiques sont enregistrées au niveau du noyau paraventriculaire. Pour le neuropeptide Y, on retrouve le phénomène de régulation précédemment décrit, à savoir que les rats qui préfèrent les glucides ont des taux faibles de neuropeptide Y dans le noyau paraventriculaire. L'inverse est obtenu pour les rats qui ont une préférence marquée pour les lipides. La différence entre les deux groupes est de l'ordre de 30 %. Pour la galanine, un phénomène similaire est observé. Les rats à préférence marquée pour les lipides ont des concentrations dans le noyau paraventriculaire significativement plus faibles que celles des rats à préférence pour les glucides. Au vu de ces résultats, il semble donc que les préférences alimentaires résultent d'un équilibre entre neuropeptides hypothalamiques qui interagissent au niveau du noyau paraventriculaire (Horvath et coll., 1996).

Galanine et neuropeptide Y ne sont pas les seuls peptides impliqués dans les préférences alimentaires. Des peptides périphériques tels que la leptine ou l'insuline, qui sont également sensibles à la composition des régimes (Beck et coll., 1994; Masuzaki et coll., 1995) sont également modifiés chez les rats à préférence alimentaire marquée (Beck et coll., 1997). Ces peptides interagissent avec les systèmes de régulation hypothalamiques et en particulier avec le neuropeptide. Enfin, il ne faut pas oublier le rôle de peptides inhibiteurs de la prise alimentaire comme la cholécystokinine, l'entérostatine ou la neurotensine, fortement liés à la nature des ingesta (Beck, 1992; Erlanson-Albertsson et York, 1997) et peuvent contribuer à la détermination des choix alimentaires (Beck et coll., 1997).

Neuropeptides anorexigènes

Il paraît intéressant d'évoquer ici l'intervention d'un autre peptide qui semble jouer un rôle intégrateur dans le contrôle de la prise alimentaire, il s'agit de la corticolibérine (ou *corticotropin-releasing hormone* - CRH) qui est à la fois hormone et neuromodulateur. Hormone, elle l'est principalement en raison

de sa synthèse dans les neurones parvocellulaires des noyaux paraventriculaires hypothalamiques et de sa libération en direction de l'adénohypophyse, dans la circulation porte de l'éminence médiane. Substance neuromodulatrice, elle a pour origine les neurones des noyaux centraux de l'amygdale, ceux du lit de la strie terminale, des aires préoptiques et de l'hypothalamus latéral mais aussi, au niveau du tronc cérébral, les neurones de l'olive inférieure, des noyaux parabrachiaux, et

des noyaux du tractus solitaire (Petrusz et Merchenthaler, 1992). La CRH humorale contrôle in fine la synthèse et la libération des glucostéroïdes. Elle est le pivot d'interactions comportementales et métaboliques qui modulent de façon majeure la prise alimentaire. Il faut cependant ajouter la CRH neuromodulatrice à la liste des neuropeptides centraux qui sont impliqués dans ce contrôle.

Peu d'années après l'isolement et l'identification de la CRH, une équipe américaine montre que l'injection d'une petite quantité de ce peptide diminue la prise alimentaire (Morley et Levine, 1982). Il est alors précisé que l'injection près des noyaux paraventriculaires hypothalamiques est la plus efficace, et qu'à l'effet sur la prise alimentaire s'ajoute une stimulation de l'activité générale qui est indépendante de l'activation de l'axe hypothalamo-adéno-corticotrope (Britton et coll., 1986). Ces dernières expériences reprises chez le rat Zucker obèse ont confirmé l'indépendance de l'activation corticotrope et de la diminution de la prise alimentaire. Ainsi, l'injection aiguë intracérébroventriculaire de 5,ug de CRH de rat augmente significativement le taux d'hormone corticotrope dans le sang (ACTHémie), et diminue la taille du premier repas. L'injection de dexaméthasone (0,5 mg/kg par voie intrapéritonéale), stéroïde de synthèse à effet adénohypophysaire majeur, inhibe l'augmentation de l'ACTHémie induite par la CRH, tandis que la diminution de la prise alimentaire reste significative.

Le clonage des différents récepteurs centraux à la CRH est encore trop récent pour que la participation de chacun des sous-types de récepteurs à des régulations complexes soit largement argumentée. Il n'en reste pas moins intéressant de noter que l'ARN messager des récepteurs CRHR1 varie différemment au cours du jeûne chez le rat Zucker obèse et chez son homologue maigre (Timofeeva et Richard, 1997). Ajoutons encore l'identification d'un nouveau peptide, l'urocortine, qui possède comme la CRH un pouvoir anorexigène spécifique, et présente une meilleure affinité pour les récepteurs de type 2 de la CRH que la CRH elle-même (Spina et coll., 1996).

Il ne faut oublier dans les effets anorexigènes de la CRH ni les interactions avec d'autres neuropeptides centraux, ocytocine (Olson et coll., 1991) ou neuropeptide Y (Menzaghi et coll.,1993), ni celles avec différents neurotransmetteurs, la sérotonine par exemple, ni celles avec des messagers de l'immunostimulation comme les interleukines. Il n'est donc pas déraisonnable de penser que les différentes sous-populations de neurones hypothalamiques, voire paraventriculaires, synthétisant la CRH participent à des aspects du contrôle de la prise alimentaire qui restent à explorer et qui ne passent pas

82

obligatoirement par la mise en jeu des glucostéroïdes.

En conclusion, à côté des fonctions primaires “ manger ” et “ boire ”, l'individu affirme également son existence à travers ses fonctions cognitives et relationnelles. Ces registres ne sont pas indépendants les uns des autres et les contrôles réalisés dans le cadre de l'homéostasie physiologique de l'individu se complètent d'interactions assurant l'homéostasie comportementale. De nombreux neuromédiateurs et circuits nerveux, surtout localisés dans l'hypothalamus, le

système limbique et le tronc cérébral, interviennent dans ces mécanismes. L'état pathologique, au travers de la communication entre les systèmes immunitaire et nerveux, peut entraîner la mise en jeu des systèmes neuronaux anorexigènes ou satiétants. Il est devenu important de prendre en compte l'évolution multifactorielle d'une dénutrition et de mettre en œuvre des réponses appropriées aux facteurs de nature socio économique, culturelle, psychologique ou relationnelle.

BIBLIOGRAPHIE

- AKABAYASHI A, KOENIG JT, WATANABE Y, ALEXANDER JT, LEIBOWITZ SF. Galanin-containing neurons in the paraventricular nucleus: a neurochemical marker for fat ingestion and body weight gain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994a, 91: 10375-10379
- AKABAYASHI A, ZAIA CTBV, KOENIG JI, GABRIEL SM, SILVA I, LEIBOWITZ SF. Diurnal rhythm of galanin like immunoreactivity in the paraventricular and suprachiasmatic nuclei and other hypothalamic areas. *Peptides* 1994b, 15: 1437-1444
- BECK B. Cholecystokinin, neurotensin and corticotropin-releasing factor - 3 important anorexic peptides. *Ann Endocrinol* 1992, 53: 44-56
- BECK B, STRICKER-KRONGRAD A, BURLET A, NICOLAS JP, BURLET C. Influence of diet composition on food intake and hypothalamic neuropeptide Y (NPY) in the rat. *Neuropeptides* 1990, 17: 197-203
- BECK B, STRICKER-KRONGRAD A, NICOLAS JP, BURLET C. Chronic and continuous intracerebroventricular infusion of neuropeptide Y in Long-Evans rats mimics the feeding behaviour of obese Zucker rats. *Int J Obesity* 1992a, 16: 295-302
- BECK B, STRICKER-KRONGRAD A, BURLET A, NICOLAS JP, BURLET C. Specific hypothalamic neuropeptide-Y variation with diet parameters in rats with food choice. *Neuroreport* 1992b, 3: 571-574
- BECK B, STRICKER-KRONGRAD A, BURLET A, MAX JP, MUSSE N et coll. Macronutrient type independently of energy intake modulates hypothalamic neuropeptide Y in Long-Evans rats. *Brain Res Bull* 1994, 34: 85-91
- BECK B, STRICKER-KRONGRAD A, BURLET C. Neurotensin as possible mediator of the inhibitory effect of leptin on food intake. *Soc Neurosci Abstr* 1997, 23: 85 1
- BRITTON KL, VARELA M, GARCIA A, ROSENTHAL M. Dexamethasone suppresses pituitary-adrenal but not behavioral effects of centrally administered CRF. *Life Sci* 1986, 38: 211-216
- BURLET A, ODORIZZI M, BECK B, MAX JP, FERNETTE B et coll. Hypothalamic expression of galanin varies with the preferential consumption of fat. *Soc Neurosci Abstr* 1996, 22: 1685
- CHEN H, CHARLAT O, TARTAGLIA LA, WOLF EA, ELLIS SJ et coll. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996, 84: 491-495
- COLEMAN DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978, 14: 141-148
- CORWIN RL, ROWE PM, CRAWLEY JN. Galanin and the galanin antagonist M40 do not change fat intake in a fat-chow choice paradigm in rats. *Am J Physiol* 1995, 38: R511 -R518
- ERLANSO ALBERTSSON C, YORK D. Enterostatin - A peptide regulating fat intake. *Obes Res* 1997, 5: 360-372
- HAKANSSON ML, BROWN H, GHILARDI N, SKODA RC, MEISTER B. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci* 1998, 18: 559-572

HORVATH TL, NAFTOLIN F, LERANTH C, SAHU A, KALRA SP. Morphological and pharmacological evidence for neuropeptide Y-galanin interaction in the rat hypothalamus. *Endocrinology* 1996, 137: 3069-3077

HUANG XF, KOUTCHEROV I, LIN S, WANG HQ, STORLIEN L. Localization of leptin receptor m-RNA expression in mouse brain. *Neuroreport* 1996, 7: 2635-2638

JHANWAR-UNIYAL M, BECK B, BURLET C, LEIBOWITZ SF. Diurnal rhythm of neuropeptide Y-like immunoreactivity in the suprachiasmatic, arcuate and paraventricular nuclei and other hypothalamic sites. *Brain Res* 1990, 536: 331-334

MASUZAKI H, OGAWA Y, HOSODA K, KAWADA T, FUSHIKI T, NAKAO K. Augmented expression of the obese gene in the adipose tissue from rats fed high fat diet. *Biochem Biophys Res Comm* 1995, 216: 355-358

MAYER J. Regulation of energy intake and the body weight - the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. *Am N Y Acad Sci* 1955, 633: 15-42

MENZAGHI F, HEINRICHS SC, MERLO-PICH E, WEISS F, KOOB G. The role of limbic and hypothalamic corticotropin -releasing factor in behavioral responses to stress. *Ann NY Acad Sci* 1993, 697: 142-154.

MERCER JG, HOGGARD N, WILLIAMS LM, LAWRENCE CB, HANNAH LT, TRAYHURN P. Localization of leptin receptor m-RNA and the long form splice variant (ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett* 1996, 387: 113-116

MORLEY JE, LEVINE AS. Corticotropin-releasing factor, grooming and ingestive behaviors. *Life Sci* 1982, 31: 1459-1464

MORLEY JE, LEVINE AS, GOSNELL BA, KNEIP J, GRACE M. Effect of neuropeptide Y on ingestive behaviors in the rat. *Am J Physiol* 1987, 252: R 599-R 609

OLSON BR, DRUTAROSKY MD, STRICKER EM, VERBALIS JG. Brain oxytocin receptors mediate corticotropin releasing hormone-induced anorexia. *Am J Physiol* 1991, 260: R448-R452

84

OOMURA Y. Significance of glucose, insulin and free fatty acids on the hypothalamic feeding and satiety neurons. *In: Hunger: basic mechanisms and clinical implications.* New York: Raven Press, 1976: 145 -158

PETRUSZ P, MERCHENTHALER I. The corticotropin-releasing factor system. *In: Neuroendocrinology.* Nemeroff CB Ed. Boca Raton: CRC Press, 1992: 129 -183

SMITH BK, YORK DA, BRAY GA. Effects of dietary preference and galanin administration in the paraventricular or amygdaloid nucleus on diet self -selection. *Brain Res Bull* 1996, 39: 149-154

SPINA M, MERLO-PICH E, CHAN RKW, BASSO AM, RIVIER J et coll. Appetite suppressing effects of urocortin, a CRF-related neuropeptide. *Science* 1996, 273: 1561-1563

STANLEY BG. Neuropeptide Y in multiple hypothalamic sites controls eating behavior, endocrine, and autonomic systems for body energy balance. *In: Biology of neuropeptide Y and related peptides.* Colmers WF, Wahlestedt C Eds. Totowa: Humana Press Inc, 1993: 457-509

STANLEY BG, DANIEL DR, CHIN AS, LEIBOWITZ SF. Paraventricular nucleus injections of peptide YY and neuropeptide Y preferentially enhance carbohydrate ingestion. *Peptides* 1985, 6: 1205-1211

STANLEY BG, ANDERSON KC, GRAYSON MH, LEIBOWITZ SF. Repeated hypothalamic stimulation with neuropeptide Y increases daily carbohydrate and fat intake and body weight gain in female rats. *Physiol Behav* 1989, 46: 173-177

STEPHENS TW, CARO JF. To be lean or not to be lean. Is leptin the answer ? *Exp Clin EndocrinolDiabetes*, 1998, 106: 1-15

STRICKER-KRONGRAD A, KOZAK R, BURLET C, NICOLAS JP, BECK B. Physiological regulation of hypothalamic neuropeptide Y release in lean and obese rats. *Am J Physiol* 1997, 273: R2112-R2116

TARTAGLIA LA, DEMSKI M, WENG X, DENG N, CULPEPPER J et coll. Identification and expression cloning of leptin receptor, obR. *Cell* 1995, 83: 1263-1271

TEMPEL DL, LEIBOWITZ SF. Diurnal variations in the feeding responses to norepinephrine, neuropeptide -Y and galanin in the PVN. *Brain Res Bull* 1990, 25: 821-825

TEMPEL DL, LEIBOWITZ KJ, LEIBOWITZ SF. Effects of PVN galanin on macronutrient selection. *Peptides* 1988, 9: 309-314

TEMPEL DL, SHOR-POSNER G, DWYER D, LEIBOWITZ SF. Nocturnal patterns of macronutrient intake in freely feeding and food -deprived rats. *Am J Physiol* 1989, 256: R 541-R 548

TIMOFEEVA E, RICHARD D. Functional activation of CRH neurons and expression of the genes encoding CRH and its receptors in food -deprived lean (FA/ ?) and obese (fa/fa) Zucker rats. *Neuroendocrinology* 1997, 66: 327-340

ZHANG Y, PROENCA R, MAFFEI M, BARONE M, LEOPOLD L, FRIEDMAN JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, 372: 425-432

5

Fonction immunitaire et dénutrition

Les relations entre nutrition et immunité ont été très étudiées. Malgré un nombre important de publications dans ce domaine, des inconnues persistent, liées à la complexité de la machinerie immunitaire et de sa régulation et à la difficulté d'appréhender les phénomènes nutritionnels. Mais le fait principal réside dans l'intrication profonde entre immunité et état nutritionnel: toute carence nutritionnelle profonde entraîne un déficit immunitaire, et toute stimulation immunitaire forte ou prolongée s'accompagne d'hypercatabolisme et de dénutrition sévère.

On peut se poser un certain nombre de questions:

- Peut-on passer des données expérimentales aux données humaines ?
- Quelles fonctions immunitaires dépendent de l'état nutritionnel ?
- Quelles carences interfèrent avec l'immunité, et à partir de quel seuil ?
- Quelles surcharges interfèrent avec les fonctions immunitaires ?
- Comment la stimulation immunitaire altère-t-elle l'état nutritionnel ?
- Peut-on distinguer l'effet protecteur de l'effet délétère ?
- Quand faut-il intervenir, et comment ?

Fonctions immunitaires et état nutritionnel

Le système immunitaire représente 1 % des cellules (Brostoff et coll., 1993; Revillard, 1994a). Au repos, il devrait donc consommer 1 % des apports. Mais le système immunitaire est-il jamais au repos ? Chez l'enfant, pendant l'apprentissage immunitaire, la stimulation immunitaire est permanente. Le système immunitaire de l'enfant apprend à reconnaître les antigènes de son environnement, en particulier les antigènes infectieux. Il apprend à reconnaître ses propres antigènes pour les tolérer (prolifération et apoptose intrathymique). Le système immunitaire de l'enfant est le plus sensible à la dénutrition (Leke et coll., 1996; Chandra et Kumari, 1994a; Chandra et Sarchielli, 1993). Toute dénutrition chez l'enfant expose à un déficit immunitaire sévère. Chez l'adulte, les stimulations sont moindres, mais commencent les phénomènes de vieillissement. Quand ceux-ci sont évolués, le système immunitaire

se trouve stimulé en permanence (Assim, 1990a): nouveaux antigènes par glycation des protéines, par souffrance cellulaire (ischémie, maladies dégénératives), sécrétion de cytokines. Le système immunitaire en activité (Revillard, 1994b) est fort consommateur de protéines, de nucléotides, de vitamines et d'oligo -éléments. Multiplication et maturation cellulaires sont intenses; un lymphocyte stimulé peut donner naissance à 1 000 cellules filles par prolifération clonale en 3 jours et 10 mitoses. Les cellules multipliées se transforment en cellules matures, productrices de médiateurs (cytokines) ou de molécules de reconnaissance (immunoglobulines). Chaque lymphocyte B, au cours de sa multiplication, peut donc se transformer en un clone de 1 000 plasmocytes matures capables chacun de produire des milliards de molécules d'immunoglobulines portant toutes le même site récepteur anticorps. Les lymphocytes T et les macrophages sécrètent des médiateurs chimiques (cytokines) capables de stimuler la multiplication des macrophages, des neutrophiles (G-MCSF), eux-mêmes cellules aux activités de synthèse: complément, métabolites radicalaires. Bref, toute stimulation immunitaire consomme des réserves nutritionnelles, en particulier protéiques (Shronts, 1993).

Évaluation du déficit immunitaire lié à une dénutrition

Les tests dynamiques sont les plus sensibles, car ils suivent l'évolution de l'état immunitaire. Il faut distinguer les tests de dépistage routiniers, utilisables en clinique quotidienne, et les tests “ explicatifs ”, utilisables en protocole de recherche (Chandra et Sarchielli, 1993; Krenitsky, 1996).

Dépistage

Le nombre absolu des lymphocytes est un marqueur très simple. Tout déficit par rapport à la norme de l'âge doit attirer l'attention. Les tests cutanés d'immunité cellulaire associant plusieurs antigènes (multitests®) donnent une réponse en 48 heures. Le déficit de réponse cellulaire est si étroitement lié à l'état nutritionnel que des équipes chirurgicales s'en servent comme témoin de l'état nutritionnel. De même, les tests nutritionnels simples (anthropométrie, MNA, albumine, préalbumine) (Lesourd, 1995) donnent une idée de l'état immunitaire.

Tests explicatifs

Toute la gamme des tests immunitaires a été utilisée (Chandra et Kumari, 1994b; Lesourd, 1995; Santos, 1994): prolifération lymphocytaire, production de cytokines, phagocytose, chimiotactisme, sous -populations lymphocytaires

88

(Lee et Woodward, 1996). Une façon simple et utile de juger la réponse anticorps est d'étudier une réponse vaccinale (sauf si le vaccin utilise un germe vivant atténué) (Pozzetto et coll., 1993). Toutes les fonctions immunitaires ne sont pas

égales dans leur sensibilité à la dénutrition (Krenitsky, 1996). En dehors du système immunitaire, les barrières (téguments, muqueuses digestives, bronchiques) sont très sensibles à la dénutrition. Leur lésion favorise le passage des germes, donc l'infection (Cantorna et coll., 1994, 1995; Leke et coll., 1996). Toutes les fonctions de maturation peuvent être altérées, particulièrement les fonctions thymiques (Schlesinger et coll., 1994, 1995), exposant l'enfant à un déficit majeur (Leke et coll., 1996), mais aussi l'équilibre des lymphocytes TH1 (responsables de l'immunité cellulaire et de la protection contre les virus, les mycoses, les bactéries intracellulaires, tuberculose, lèpre.)/TH2 (responsables de l'immunité humorale et de la production d'anticorps). Le déséquilibre se produit aux dépens des TH1 dans la plupart des carences (Santos, 1994), sauf celle en vitamine A (Cantorna et coll., 1994; Wiedermann et coll., 1996).

La réponse humorale sérique est relativement conservée (Rumore, 1993); en revanche, la réponse humorale sécrétoire (intestin, bronches, lait...) est constamment altérée par la dénutrition (Leke et coll., 1996). Les IgA sécrétoires sont donc diminuées (Chandra et Kumari, 1994b). Les mécanismes effecteurs, production de protéines du complément (Shronts, 1993), de cytokines (Hardin, 1993), d'anticorps (Chandra et Sarchielli, 1993) et de produits radicalaires et antiradicalaires, sont perturbés. Les polynucléaires, effecteurs de la réponse anticorps, ont leur fonction de cytotoxicité et de phagocytose altérée, rendant inefficaces les anticorps produits (Leke et coll., 1996). Le résultat clinique le plus constant est la très grande sensibilité de tous les dénutris à l'infection (Santos, 1994), en particulier les enfants sous-alimentés (Assim, 1990a). Cependant, d'autres fonctions sont résistantes à la dénutrition. Ainsi, la capacité de présentation de l'antigène est conservée: malgré un déficit, l'individu dénutri acquiert une immunité, même si celle-ci reste inefficace tant que les mécanismes effecteurs sont bloqués par l'insuffisance des disponibilités nutritionnelles (Redmond et coll., 1995). La mémoire immunitaire et les cellules mémoires (cellules non prolifératives) restent intactes, ainsi que les capacités de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (mécanisme indépendant de la multiplication cellulaire et de la synthèse protéique). Les taux d'immunoglobulines sériques sont conservés (Leke et coll., 1996), l'IgA étant augmentée (alors que l'IgA des sécrétions est abaissée). Ces fonctions TH2 "dépendantes" peuvent même être augmentées. La carence peut aussi jouer indirectement sur la réponse immunitaire par un relais hormonal: accroissement de la corticotrophine (ACTH) et du cortisol, déficit de l'hormone de croissance et de l'IGF1 (O'Leary et Coakley, 1996). Un relais par le système nerveux central et la noradrénaline peut aussi être mis en cause expérimentalement (Schlesinger et coll., 1995). Chez l'homme, on a pu observer l'évolution parallèle de tests de mémoire (Morley, 1994).

Carences alimentaires et immunité

Toute diminution de l'alimentation n'altère pas l'immunité. Chez l'animal, la restriction calorique équilibrée améliore les réponses immunitaires, augmente l'espérance de vie et retarde le vieillissement immunitaire (Brostoff et coll., 1993). Cependant, l'extrapolation à l'humain ne peut se faire puisque cette restriction, pour être efficace, doit commencer dès l'enfance ou l'adolescence. Elle consiste en fait à supprimer la suralimentation d'animaux nourris " *a libitum* " pour la remplacer par une alimentation limitée proposée 2 ou 3 fois par jour, plus physiologique.

Chez l'enfant, toute carence protéique est une cause majeure de déficit de l'immunité cellulaire, et entraîne une mortalité infectieuse. Les maladies bénignes (par exemple la rougeole) chez les normonutris deviennent létales, en Afrique, chez les dénutris (RoeLothan et Chandra, 1994). Chez l'adolescent, le système immunitaire des anorexies mentales a été peu étudié (Chandra et Sarchielli, 1993). Les réponses de base ne sont pas modifiées. Cependant, l'infection sévère (septicémie) est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez l'anorexique mental (altération des barrières).

Le rôle de carences spécifiques dans l'altération de la fonction immunitaire a été étudié. Les modèles expérimentaux existants doivent cependant être critiqués, car il s'agit de carences extrêmes, par exemple pour la vitamine C (Leke et coll., 1996), la vitamine B6 (Rall et Meydani, 1993), le magnésium (Kubena et McMurray, 1996), la vitamine E (Liang et coll., 1996; Kubena et McMurray, 1996) ou le zinc (Krenitsky, 1996; Kubena et McMurray, 1996; Leke et coll., 1996). Les modèles purs de l'effet de la sous-alimentation globale (dénutrition protéino-énergétique) ou partielle (dénutrition protéique, carence en vitamine ou en oligo-éléments) manquent chez l'homme. La sous-alimentation de type marasmique (*starvation*) survient toujours dans des conditions d'hygiène exposant aux maladies infectieuses (Afrique tropicale, enfermement type goulag). Ainsi, à la dénutrition pure type " marasme " succède la dénutrition type " Kwashiorkor " où s'associent les effets de la carence d'apport et ceux de la stimulation immunitaire par l'infection, aggravant la dénutrition: L'augmentation des besoins nutritionnels s'ajoute alors à la carence des apports (Nicol, 1993). Dans le cas de déficits isolés, le plus fréquemment en fer (LeLe et coll., 1996; Grimble, 1995; Hannigan, 1994), l'altération du système immunitaire n'est pas la manifestation la plus sévère de la carence.

En ce qui concerne l'existence éventuelle d'un seuil à partir duquel une carence alimentaire entraîne un déficit immunitaire, on peut dire que seules les carences protéiques massives (toujours accompagnées de carences vitaminiques et en oligo-éléments, par exemple le zinc) (Chandra et Kumari, 1994a) ont un retentissement clinique sur le système immunitaire (Shronts, 1993). Elles sont exceptionnelles sous nos climats. Le risque théorique concerne so l'enfant issu d'un milieu très défavorisé, l'adolescente anorexique mentale et

90

le vieillard isolé et sans ressources. En fait, dans ce dernier cas, l'exposition infectieuse fait que, très tôt, la dénutrition, par hypercatabolisme, l'emporte sur la carence d'apport associée au déficit immunitaire. Il n'existe pas de modèle humain occidental où un déficit isolé en micronutriment soit à l'origine d'un déficit immunitaire patent. Dans certains modèles existant en Extrême Orient (déficit en

vitamine A) (Ross et Stephensen, 1996), les phénomènes immunitaires sont plus la conséquence de lésions des barrières muqueuses et cutanées favorisant l'infection, que celle du déficit en vitamine A proprement dit. Ce type de déficience est le seul connu où la carence favorise les réponses TH1 (immunité cellulaire) aux dépens de la réponse anticorps TH2 dépendante (Cantorna et coll., 1994, 1995; Semba, 1994; Rumore, 1993; Zhao et coll., 1994).

Réaction immunitaire et dénutrition

Toute réponse immunitaire à un stimulus peut altérer l'état nutritionnel si elle est suffisamment intense et/ou prolongée (suppuration, souffrance cellulaire par ischémie, nécrose, cancer...) (Cerra, 1994). La réponse immunitaire cellulaire (TH1) entraîne la production de médiateurs chimiques par les macrophages et les lymphocytes qui dévient le métabolisme protéique. L'objectif de cette réponse semble être de disposer des ressources nutritionnelles nécessaires à la multiplication des cellules inflammatoires (lymphocytes, polynucléaires, macrophages), à leur maturation, et à la production de protéines inflammatoires.

Cytokines proinflammatoires agissant sur le métabolisme

La dérivation des ressources nutritionnelles passe par des médiateurs chimiques agissant sur le métabolisme (Hardin, 1993).

***Tumor necrosis factor* α (TNF α)**

Ce médiateur d'origine macrophagique entraîne une néoglycogénèse et une protéolyse car il fait consommer les réserves musculaires de glycogène et d'acides aminés. Il provoque une fonte musculaire qui peut être extrêmement rapide en cas de sepsis. Il augmente la synthèse des metallo-protéines, donc la captation du fer et du zinc, dont les taux diminuent (Revillard, 1994a et b). Il augmente le métabolisme anaérobie. Les lipides sont aussi touchés, mais de façon moindre (augmentation des lipoprotéines de très haute densité (VHDL), de la lipoprotéines lipase, des triglycérides).

Interleukines

L'interleukine 1 (IL1), important régulateur de la fonction lymphocytaire T, a des effets voisins du TNF, mais d'une intensité moindre (Hardin, 1993).

91

L'interleukine 6 (IL6) augmente la production des immunoglobulines, mais aussi des protéines de phase aiguë (protéine C réactive, haptoglobuline) aux dépens de celle des protéines de transport (albumine, préalbumine, retinol-binding protein...) dont la distribution est également largement modifiée par les phénomènes inflammatoires (extravasation) (Hardin, 1993). L'interleukine 2 (IL2), stimulant essentiel des lymphocytes TH1, augmente la consommation de protéines, de microéléments et de vitamines (Hardin, 1993).

Les interleukines agissent sur l'axe hypophysaire, et la sécrétion d'ACTH et de cortisol qui accentuent la perte protéique. Au cours de cette dénutrition inflammatoire, non seulement les réserves nutritionnelles de l'organisme sont consommées et parfois épuisées rapidement, mais les apports sont aussi altérés (Hanningan, 1994). L'anorexie est un accompagnant constant de ces phénomènes. Les cytokines pro inflammatoires (IL1, IL6 et surtout TNF α) ont un effet important sur l'appétit (Weingarten, 1996). L'injection intraventriculaire chez l'animal de TNF α entraîne un arrêt total de l'alimentation. L'injection périphérique s'accompagne de cachexie et d'anorexie (Weingarten, 1996). Dans les situations cliniques inflammatoires, il s'agit d'un véritable dégoût alimentaire. Le TNF α paraît le principal responsable de l'anorexie au cours des épisodes fébriles et chez les patients cancéreux ou sidéens. L'IL1 est quant à elle responsable d'une élévation des taux de cholécystokinine.

Syndrome inflammatoire chronique

Quelle que soit la cause, infectieuse (sepsis, sida), cancer, ischémie chronique ou résorption de tissu nécrosé (accident vasculaire cérébral, polytraumatisme), l'organisme ne peut tenter d'éliminer cette agression qu'en déviant son métabolisme vers la production de cellules et de médiateurs permettant l'élimination de la cause. Les étapes successives en sont, de façon très simplifiée, les suivantes:

- lésion tissulaire: production de protéines de stress (HSP) ayant une activité de “ superantigènes ”, c'est-à-dire stimulant de façon non spécifique le système immunitaire;
- sepsis: accumulation de germes dont des toxines agissent également comme des superantigènes;
- stimulation lymphocytaire polyclonale, production d'interféron γ , d'IL2;
- stimulation des macrophages;
- production de radicaux libres;
- stimulation macrophagique: cytokines de phase aiguë IL1, IL6, TNF α ;
- contrôle: cytokines régulatrices IL12, TGF β .

S'il y a persistance de la cause, on assiste à un “ *wasting* ”, cachexie d'origine immunologique observée dans la maladie de la greffe contre l'hôte, modèle expérimental de cachexie immunitaire. La cachexie du sida est également étroitement liée à la sécrétion de cytokines (Hannigan, 1994; Santos, 1994). Une atrophie cutanée et muqueuse (translocation de germes digestifs) accompagne cette cachexie. Le déficit immunitaire s'accroît dans ce cercle vicieux: 92

aux mécanismes de rétro-inhibition de la réponse immunitaire, s'ajoutent les déficits nutritionnels multiples (par exemple en vitamine B6) (Rall et Mey dani, 1993), liés à l'hypermétabolisme (protéines et micronutriments) et l'hypercortisolémie, facteurs majeurs de déficit immunitaire. Le rôle initial de protection de ce mécanisme ne doit pas être oublié; en l'absence de réaction inflammatoire, une infection ne peut être contrôlée. Au stade d'épuisement des réserves de l'organisme, quand la

production de cytokine s'épuise et n'entraîne plus de réponse (hypothermie au lieu de fièvre), la mort survient (Santos, 1994).

Thérapeutiques immuno-nutritionnelles

Pour ce qui est des carences d'apport, la compensation de la carence est la base du traitement. Il faut d'abord l'identifier. Le déficit immunitaire n'est au premier plan que lorsqu'il y a hypercatabolisme avec perte tissulaire, cachexie et anorexie (LeLe et coll., 1996).

Traitement de la dénutrition liée à l'hypermétabolisme

Il ne peut y avoir de “ nutriceutique ” de la réponse immunitaire (Grimble, 1995). Le traitement nutritionnel n'est qu'un traitement adjuvant. Le principal est de traiter la cause, si elle est curable (sepsis, tuberculose, cancer), ou d'attendre la résorption du tissu nécrosé (accident vasculaire cérébral) en protégeant les fonctions du malade. Il semble utile (Cerra, 1994) de proposer un apport alimentaire enrichi en protéines, de façon modérée, mais aussi en vitamines et en oligo -éléments par voie orale si cela est possible, ou par voie entérale, voire parentérale dans les cas de syndrome hypercatabolique aigu (réanimation). Les modalités de ces traitements ne sont pas encore validées et aucune conduite ne peut être schématisée de façon simple en raison de l'extraordinaire complexité de ces situations (exemple du sida s'accompagnant de maladies infectieuses opportunistes et de lésions digestives). Ces situations cliniques se prêtent mal à l'essai contrôlé. Des pistes existent sur l'utilisation d'acides aminés (arginine, glutamine pour freiner la libération d'acides aminés d'origine musculaire ou épithéliale, α -cétoglutarate, nucléotides) (GallagLer et Daly, 1993; Cerra, 1994; O'Leary et Coakley, 1996; Leke et coll., 1996). La conduite thérapeutique doit être adaptée à chaque cas particulier. Les thérapeutiques nouvelles doivent être validées dans des protocoles démonstratifs avant d'être utilisées, aussi bien pour ces produits de substitution que pour les produits hormonaux.

Une prudence particulièrement critique doit être apportée vis -à-vis des produits qui visent non pas à compenser un déficit lié à une carence d'apport ou à un excès de consommation, mais à “ traiter ” le système immunitaire par des aliments:

93

- visant à réduire les conséquences de la réponse immunitaire: le système immunitaire tue les agents infectieux principalement par les radicaux oxygène libres produits par les cellules phagocytaires. Un produit antioxydant idéalement efficace aboutirait-il théoriquement à la mort par infection? Les résultats publiés obtenus avec des nutriments sont contradictoires et doivent inciter à la méfiance, d'autant que les échecs sont rarement publiés;

- prétendant stimuler la réponse immunitaire elle-même: un excès inutile de réponse immunitaire est potentiellement dangereux. L'amortissement physiologique de la réponse immunitaire est d'une précision remarquable. Tout supplément alimentaire qui serait un véritable immunostimulant entraînerait une série d'effets secondaires catastrophiques (asthme, eczéma, autoimmunité et cachexie).

Hypernutrition et hypercorrection

Tout excès alimentaire peut altérer la réponse immunitaire. L'effet de la restriction alimentaire équilibrée chez l'animal semble améliorer sa réponse immunitaire. Chez l'homme obèse, un déficit immunitaire modéré a été observé. Une restriction alimentaire sévère permet de normaliser l'état immunitaire. Les excès d'apports spécifiques peuvent aussi avoir leurs effets secondaires. Expérimentalement, une supplémentation en acides gras n 3 branchés peut diminuer les effets d'une réponse inflammatoire nocive, mais aussi d'une réponse inflammatoire anti-infectieuse efficace: toute supplémentation en acide gras essentiel non justifiée par un déficit peut être nocive (Meydani, 1996; Grimble, 1995; Cerra, 1994; Krenitsky, 1996). L'excès de fer peut augmenter les productions de cytokines, donc les réponses (Grimble, 1995) à ces médiateurs. L'excès de zinc est immunosupresseur (Leke et coll., 1996). L'excès de vitamine E accroît la réponse inflammatoire (Grimble, 1995). Une vaste étude sur une population de 10 000 sujets âgés de 25 à 74 ans comparant l'effet des suppléments en micronutriments n'a montré aucun effet sur la mortalité (Kim et coll., 1993). À l'heure actuelle, en l'absence de carence, aucune supplémentation alimentaire spécifique ne peut être justifiée pour une indication immunologique.

Diabète et immunité

Le diabète insulino-dépendant est une maladie auto immune liée à la destruction par l'immunité cellulaire des cellules productrices d'insuline des îlots de Langerhans (Assim, 1990b). L'hyperglycémie durable, notamment celle du diabète non insulino-dépendant, favorise la glycation spontanée des protéines (*Advanced glycation end (AGE) products*). Cette modification de la configuration des déterminants antigéniques produit de nouveaux motifs antigéniques, donc une immunisation, et une stimulation continue des macrophages et de la production des cytokines, et donc de protéines de phase aiguë. Chez les

94

diabétiques, les réponses TNF α sont accrues (Santos, 1994). Les cytokines modifient l'équilibre glycémique: L'interféron γ diminue la tolérance au glucose et la sensibilisation à l'insuline. Le TNF α augmente la glycogénolyse, la glycémie et la résistance à l'insuline. L'IL1 diminue la glycémie et augmente la sécrétion d'insuline. Ces effets contradictoires peuvent s'accumuler. Il est cependant fréquent d'observer, lors de syndromes inflammatoires avec dénutrition, une augmentation paradoxale de la glycémie qui cesse spontanément à la disparition du syndrome. Il importe de ne pas confondre cette hyperglycémie avec un diabète.

En conclusion, les carences alimentaires et l'hypercatabolisme ont des mécanismes et un retentissement différents sur le système immunitaire. Les connaissances sont encore grossières. En effet, les données expérimentales sont encore “ naïves ”: elles concernent des carences extrêmes et des corrections “ bénéfiques ” de la suralimentation. Les données humaines sont rendues complexes par l'intrication entre la dénutrition et les maladies, les secondes étant conséquences ou causes de la première. Cette complexité individuelle de chaque cas a rendu l'essai thérapeutique difficile d'accès, d'autant que les mécanismes compensatoires restent inconnus et que les effets bénéfiques et délétères de la réponse inflammatoire se superposent: L'amaigrissement permet la guérison malgré un apport nutritionnel insuffisant, la cachexie peut aboutir à la mort par perte des réserves. Toute carence d'apport alimentaire profonde altère la réponse immunitaire, mais la réponse inflammatoire liée à la stimulation immunitaire est la première cause de dénutrition chez l'homme occidental. La correction de la dénutrition passe alors par la guérison de la cause de la stimulation du système immunitaire.

BIBLIOGRAPHIE

ASSIM. Immunologie clinique. Eds MEDSI, McGraw -Hill, 1990a, 85 90

ASSIM. Immunologie clinique. Eds MEDSI, McGraw -Hill, 1990b, 262-263

BROSTOFF J, SCADDING GK, MALE D, ROITT IM. Immunologie clinique. De Boeck-Université, Bruxelles, 1993, 1 -8

BUNKER VW, STANSFIELD MF, DEACON-SMITH R, MARZIL RA, HOUNSLOW A, CLAYTON BE. Dietary supplementation and immunocompetence in housebound elderly subjects. *Br Biomedical Sci* 1994, 51 128-135

CANTORNA MT, NASHOLD FE, HAYES CE. In vitamin A deficiency multiple mechanisms establish a regulatory T helper cell imbalance with excess Th1 and insufficient Th2 function. *J Immunol* 1994, 152 1515-1522

CANTORNA MT, NASHOLD FE, HAYES CE. Vitamin A deficiency results in a priming environment conducive for Th1 cell development. *Eur J Immunol* 1995, 25: 1673-1679

CERRA FB. Effect of manipulating dietary constituents on the incidence of infection in critically ill patients. *Semin Respir Infect* 1994, 9: 232-239

CHANDRA RK, SARCHIELLI R Nutritional status and immune responses. *Clin Lab Med* 1993, 13: 455-461

CHANDRA RK, KUMARI S. Effects of nutrition on the immune system. *Nutrition* 1994a, 10: 207-210

CHANDRA RK, KUMARI S. Nutrition and immunity: an overview. *J Nutr* 1994b, 124: 1433S-1435S

GALLAGHER HJ, DALY JM. Malnutrition, injury, and the host immune response: nutrient substitution. *Curr Opin Gen Surg* 1993, 92-104

GRIMBLE RF. Interactions between nutrients and the immune system. *Nutr Health* 1995, 10: 191-200

HANNIGAN BM. Diet and immune function. *Br J Biomed Sci* 1994, 51: 252-259

HARDIN TC. Cytokine mediators of malnutrition: clinical implications. *Nutr Clin Pract* 1993, 8: 55-59

KIM I, WILLIAMSON DF, BYERS T, KOPLAN JR Vitamin and mineral supplement use and mortality in a US cohort. *Am J Public Health* 1993, 83: 546-550

KRENITSKY J. Nutrition and the immune system. *AACN Clin Issues* 1996, 7: 359-369

KUBENA KS, MCMURRAY DN. Nutrition and the immune system: a review of nutrient-nutrient interactions. *J Am Diet Assoc* 1996, 96: 1156-1164

LEE WH, WOODWARD BD. The CD4/CD8 ratio in the blood does not reflect the response of this index in secondary lymphoid organs of weanling mice in models of protein energy malnutrition known to depress thymus dependent immunity. *J Nutr* 1996, 126: 849-859

LEKE L, SAYGILI A, VURAL M, RISBOURG B. Malnutrition and immunodeficiency in children. *Arch Pediatr* 1996, 3: 705-713

LESOURD B. Protein undernutrition as the major cause of decreased immune function in the elderly: clinical and functional implications. *Nutr Rev* 1995, 53: 86S-91S

LIANG B, ARDESTANI S, CHOW HH, ESKELSON C, WATSON RR. Vitamin E deficiency and immune dysfunction in retrovirus-infected C57BL/6 mice are prevented by T-cell receptor peptide treatment. *J Nutr* 1996, 126: 1389-1397

MEYDANI SN. Effect of (n-3) polyunsaturated fatty acids on cytokine production and their biologic function. *Nutrition* 1996, 12: 8S-14S

MORLEY JE. Nutritional modulation of behavior and immunocompetence. *Nutr Rev* 1994, 52: 6S-8S

NICOL M. Vitamins and immunity. *Allerg Immunol* 1993, 25: 70-73

O'LEARY MJ, COAKLEY JH. Nutrition and immunonutrition. *Br J Anaesth* 1996, 77:118-27

PETRO TM, SCHWARTZ KM, CHEN SS. Production of IL2 and IL3 in syngeneic mixed lymphocyte reactions of BALB/c mice are elevated during a period of moderate dietary protein deficiency. *Immunol Investig* 1994, 23: 143 -152

POZZETTO B, ODELIN MF, BIENVENU J, DEFAYOLLE M, AYMARD M. Is there a relationship between malnutrition, inflammation, and post-vaccinal antibody response to influenza viruses in the elderly ? *J Med Virol* 1993, 41: 39-43

RALL LC, MEYDANI SN. Vitamin B6 and immune competence. *Nutr Rev* 1993, 51: 217-225

REDMOND HP, GALLAGHER HJ, SHOU J, DALY JM. Antigen presentation in protein-energy malnutrition. *Cell Immunol* 1995, 163: 80-87

REVILLARD JR Immunologie. De Boeck -Université, Bruxelles, 1994a, 97-119

REVILLARDJP. Immunologie. De Boeck -Université, Bruxelles, 1994b, 121-141

ROEBOTHAN BV, CHANDRA RK. Relationship between nutritional status and immune function of elderly people. *Age Ageing* 1994, 23: 49-53

ROSS AC, STEPHENSEN CB. Vitamin A and retinoids in antiviral responses. *FASEB J* 1996, 10: 979-985

RUMORE MM. Vitamin A as an immunomodulating agent. *Clinical Pharmacy* 1993, 12 : 506-514

SANTOS JI. Nutrition, infection, and immunocompetence. *Infect Dis Clin North Am* 1994, 8: 243-267

SCHLESINGER L, MUNOZ C, AREVALO M, LOPEZ M, SIMON V et coll. Depressed immune response in malnourished rats correlates with increased thymic noradrenaline level. *IntJ Neurosci* 1994, 77: 229-236

SCHLESINGER L, AREVALO M, SIMON V, LOPEZ M, MUNOZ C et coll. Immune depression induced by protein calorie malnutrition can be suppressed by lesioning central noradrenaline systems. *J Neuroimmunol* 1995, 57: 1-7

SEMBA RD. Vitamin A, immunity, and infection. *Clin Infect Dis* 1994, 19: 489-499

SHRONS ER Basic concepts of immunology and its application to clinical nutrition. *Nutr Clin Pract* 1993, 8: 177-183

WEINGARTEN HR Cytokines and food intake: the relevance of the immune system to the student of ingestive behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1996, 20: 163-170

WIEDERMANN U, CHEN XJ, ENERBACK L, HANSON LA, KAHU H, DAHLGREN Ul. Vitamin A deficiency increases inflammatory responses. *Scand J Immunol* 1996, 44: 578-584

ZHAO Z, MURASKO DM, ROSS AC. The role of vitamin A in natural killer cell cytotoxicity, number and activation in the rat. *Nat Imm* 1994, 13: 29-41