

SESSION 2014

**CAPLP
CONCOURS EXTERNE
ET CAFEP**

**Section : BIOTECHNOLOGIES
Option : SANTÉ – ENVIRONNEMENT**

ÉPREUVE DE SYNTHÈSE

Durée : 5 heures

L'usage de tout ouvrage de référence, de tout dictionnaire et de tout matériel électronique (y compris la calculatrice) est rigoureusement interdit.

Dans le cas où un(e) candidat(e) repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il (elle) le signale très lisiblement sur sa copie, propose la correction et poursuit l'épreuve en conséquence.

De même, si cela vous conduit à formuler une ou plusieurs hypothèses, il vous est demandé de la (ou les) mentionner explicitement.

NB : La copie que vous rendrez ne devra, conformément au principe d'anonymat, comporter aucun signe distinctif, tel que nom, signature, origine, etc. Si le travail qui vous est demandé comporte notamment la rédaction d'un projet ou d'une note, vous devrez impérativement vous abstenir de signer ou de l'identifier.

Tournez la page S.V.P.

Le calcium : un ion vital

Environ 99% du calcium contribue à la formation et à la solidité des os et des dents. Le calcium non osseux, malgré sa faible part (1%), intervient dans de multiples fonctions. A tout âge, il est donc indispensable d'assurer une couverture permanente et suffisante des besoins en calcium.

1- Le calcium est un minéral fondamental pour notre corps. Il est présent de façon très importante dans notre organisme.

1-1- Après avoir étudié les principales voies du métabolisme calcique chez un adulte ayant un bilan équilibré, présenter la régulation hormonale de l'homéostasie calcique ainsi que les conséquences liées au déséquilibre des flux du calcium dans l'organisme.

1-2- Le cholécalciférol est un élément essentiel de l'homéostasie phosphocalcique. Décrire les différentes voies métaboliques conduisant à sa biosynthèse.

1-3- Indiquer l'importance du calcium dans la contraction du muscle strié squelettique.

2- En France, le lait et les produits laitiers représentent environ les 2/3 des apports calciques. De plus, le lait est le premier et unique aliment du nourrisson jusqu'à l'étape de diversification alimentaire. En outre, allergie aux protéines de lait de vache (APLV) et intolérance au lactose sont observées chez certains nourrissons.

2-1- Justifier les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) du calcium pour les différentes catégories de la population.

2-2- Comparer les intérêts nutritionnels et immunologiques du colostrum humain, du lait maternel humain et du lait de vache.

2-3- Préciser les mécanismes physiologiques respectifs mis en jeu dans l'APLV et dans l'intolérance au lactose.

3- L'allergie au lait de vache touche environ 2 à 3% des nourrissons, ce qui conduit à la mise en place de régimes d'éviction des allergènes en cause.

Voici la composition du petit déjeuner d'un jeune garçon de 3 ans souffrant d'APLV :

- 125 mL de boisson de riz et calcium « Bjorg »
- 30 g de céréales «Coco Pops»
- 100 mL de fruits pressés

Proposer, en justifiant les choix, les autres prises alimentaires (dont une collation) de ce garçon.

ANNEXES :

Annexe 1 :

➤ **Vitamine D : métabolisme régulation et maladies associées.**
Médecine Science 2006.

Annexe 2 :

➤ **Le lait de vache serait-il dangereux pour la santé des enfants ?**
Publication Elsevier-Masson.

Annexe 3 :

➤ **Composition des différents types de lait.**

Adapté de : Obstétrique - Lansac J., Berger C., Magnin G. - ELSEVIER MASSON, d'après Delcroix.

➤ **Evolution des différents constituants du lait de femme.**

D'après : Alimentation de l'enfant de la naissance à 3 ans - Vermeil G., Arsan A., Du Fraysseix M., Dartois A.M.
- Edition DOIN, 5eme édition 2003.

Annexe 4 :

➤ **Que contient un bol de lait ?**

Extrait du site internet du CNIEL (Centre National Interprofessionnel de l'Economie Laitière)

Annexe 5 :

➤ **Apports nutritionnels conseillés en calcium pour la population française.**

ANC pour la population française - Ambroise Martin - Edition Tec et Doc.

Annexe 6 :

➤ **Différents types d'hypersensibilité.**

Documents adaptés de «Immunologie», Charles A. Janeway, Paul Travers - De Boeck Université, 2003.

Annexe 7 :

➤ **Boisson de riz et calcium « Bjorg »**

➤ **Céréales «Coco Pops»**

Données de produits alimentaires produites sur les sites internet des fabricants

Annexe 8 :

➤ **Apports énergétiques conseillés pour les enfants âgés de 2 à 9 ans**

Tableau adapté de «Biochimie des aliments : diététique du sujet bien portant», M.Frénat, E. Vierling, Editions Doin, 2002

Annexe 9 :

➤ **Teneurs moyennes des groupes d'aliments de la ration alimentaire.**

Valeurs obtenues à partir de la table de composition des aliments du CIQUAL*

* Centre d'Information sur la QUalité des Aliments.



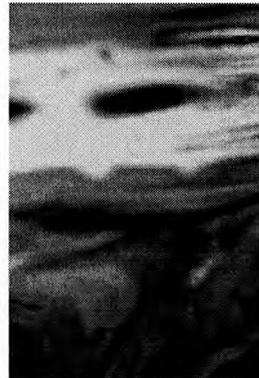
MEDECINE/SCIENCES 2006 ; 22 : 1096-1100

► La vitamine D, considérée comme une véritable hormone, est essentielle au maintien de l'homéostasie phosphocalcique de l'organisme. Sa biosynthèse, tout comme sa dégradation, sont assurées par des enzymes de type cytochromes P450. La régulation de ces enzymes fait intervenir des hormones qui répondent à des variations de l'homéostasie calcique et des facteurs, appelés récepteurs nucléaires, qui modulent leur expression génique. Les affections liées à une hypovitaminose ou à une déficience métabolique (rachitisme, ostéomalacie, ostéoporose) illustrent le rôle crucial de la vitamine D dans la minéralisation osseuse et l'absorption du calcium. La découverte récente de son rôle physiologique dans la neuroprotection, l'immunité, la différenciation et la prolifération cellulaires justifie un intérêt grandissant pour cette hormone. Ainsi, une meilleure compréhension des différents acteurs impliqués dans son métabolisme et sa régulation constitue aujourd'hui un enjeu majeur pour mieux apprécier le rôle de cette vitamine. ◀

La vitamine D ou calciférol est essentielle au maintien de l'homéostasie phosphocalcique de l'organisme. C'est la forme active de cette vitamine, la 1,25-dihydroxyvitamine D₃, qui augmente la capacité d'absorption du calcium (et du phosphore) par l'intestin, diminue sa fuite urinaire et mobilise le calcium osseux. Cette hormone présente également une activité de régulation de la défense immunitaire ainsi que la capacité de moduler la différenciation et la prolifération de certains types cellulaires. La biosynthèse et la dégradation de la vitamine D sont assurées par des enzymes de type cytochromes P450 (CYP). La régulation de son métabolisme a été très étudiée au cours de ces dernières années. Les variations de la calcémie entraînent la libération d'hormones agissant sur ces CYP. La vitamine D agit aussi directement sur sa propre synthèse par une boucle de régulation négative *via* son récepteur nucléaire VDR (*vitamin D receptor*). De nombreuses études *in vitro*

Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées

Emilie Tissandié, Yann Guéguen,
Jean-Marc A. Lobaccaro,
Jocelyne Aigueperse, Maâmar Souidi



E. Tissandié, Y. Guéguen,
J. Aigueperse, M. Souidi :
Institut de radioprotection
et de sûreté nucléaire (IRSN),
Département
de radioprotection de l'Homme,
Service de radiobiologie
et d'épidémiologie,
Laboratoire de radiotoxicologie
expérimentale, BP 17,
92262 Fontenay-aux-Roses
Cedex, France.
J.M.A. Lobaccaro : Physiologie
comparée et endocrinologie
moléculaire, UMR CNRS-
Université Blaise Pascal 6547,
24, avenue des Landaïs,
63177 Aubière Cedex, France.
maamar.souidi@irsn.fr

et *in vivo* ont démontré l'existence de ces rétrocontrôles et ont permis une meilleure compréhension des affections osseuses et endocriniennes liées au statut vitaminique D comme le rachitisme et l'ostéomalacie. Ces maladies résultent principalement du défaut d'exposition solaire et des carences d'apport alimentaire en vitamine D. Elles peuvent également être induites par l'action de médicaments sur le récepteur nucléaire PXR (*pregnane X receptor*) et, plus rarement, par des anomalies géniques du récepteur de la vitamine D ou d'une des enzymes de la biosynthèse de l'hormone.

Métabolisme de la vitamine D

Le terme de « vitamine D » recouvre deux composés. L'ergocalciférol, ou vitamine D₂, est présent dans l'alimentation d'origine végétale (céréales mais également

Article reçu le 12 décembre 2005, accepté le 5 mai 2006.



champignons, levures). Le cholécalficérol, ou vitamine D_3 , est produit par la peau sous l'action des rayons ultraviolets mais on le trouve également dans des aliments d'origine animale (poissons gras, aliments lactés enrichis) [1]. Les vitamines D_2 et D_3 sont utilisées dans la prévention et le traitement curatif du rachitisme. Compte tenu de l'importance de la synthèse endogène et des faibles concentrations d'ergocalciferol dans l'alimentation, les principaux dérivés proviennent de la vitamine D_3 d'origine endogène.

Biosynthèse de la vitamine D_3

Cette biosynthèse (Figure 1) est initiée principalement dans la peau où les rayons UVB réagissent avec le 7-déhydrocholestérol (provitamine D cutanée) pour produire la pré-vitamine D_3 , qui est isomérisée en cholécalficérol (ou vitamine D_3). Son activation est catalysée par des CYP localisées dans les cellules hépatiques et rénales [1]. La première étape est une hydroxylation en position 25 qui conduit à la formation de 25-hydroxyvitamine D_3 ($25(OH)D_3$), forme de réserve de la vitamine D_3 , et dont la demi-vie plasmatique est de deux à trois semaines. Cette hydroxylation hépatique est réalisée par des CYP situées dans le réticulum endoplasmique ou dans les mitochondries. Aujourd'hui, la CYP2R1 localisée dans les microsomes apparaît comme le candidat majeur à la synthèse de $25(OH)D_3$. En effet, les individus porteurs d'une mutation du gène de la CYP2R1 possèdent

un taux circulant de $25(OH)D_3$ anormalement bas [2]. Cependant, la CYP27A1 mitochondriale, qui intervient dans la biosynthèse des acides biliaires [3], la CYP2J3 et la CYP3A4 microsomales peuvent également catalyser cette hydroxylation [4]. Du fait de l'identification encore trop récente de la CYP2R1, peu de données sont disponibles sur cette enzyme dans la littérature. Ainsi, la suite de cette revue décrira essentiellement la CYP27A1 qui est la première enzyme identifiée pouvant réaliser cette première étape hépatique. La $25(OH)D_3$ est ensuite prise en charge par la protéine plasmatique DBP (vitamin D binding protein) afin d'être véhiculée jusqu'au rein. L'endocytose du complexe $25(OH)D_3$ /DBP via la mégaline est l'une des voies d'entrée dans la cellule rénale du tube contourné proximal [5]. Les animaux ayant un défaut du gène codant la mégaline maintiennent spontanément un niveau de $1,25(OH)_2D_3$ suffisant pour ne pas développer de rachitisme ou d'hyperparathyroïdie secondaire en cas d'apport normal de vitamine D, suggérant une entrée normale de $25(OH)D_3$ [6]. La seconde étape est une hydroxylation en position 1 par la CYP27B1 mitochondriale qui conduit à la 1,25-dihydroxyvitamine D_3 ($1,25(OH)_2D_3$), forme biologiquement active, dont la demi-vie plasmatique est d'environ quatre heures.

À côté de cette production rénale majeure, des sites mineurs de production de $1,25(OH)_2D_3$ ont été identifiés dans le placenta, le cerveau, la prostate, les kératinocytes, les ostéoblastes et les macrophages qui expriment CYP27B1. Cependant, cette production extrarénale ne contribue pas habituellement à la formation de $1,25(OH)_2D_3$ plasmatique [7].

Une fois synthétisée, la vitamine D_3 active diffuse dans l'organisme et agit sur ses organes cibles tels que l'intestin, l'os, les reins et les parathyroïdes. D'autres sites d'action ont été identifiés : l'épiderme où elle participe au maintien de l'intégrité du tissu en agissant sur la synthèse d'involucrine, une protéine majeure de la membrane cornée des kératinocytes ; le système nerveux central où elle assure une action protectrice par la synthèse de facteurs neurotrophiques. L'existence d'un métabolisme de la vitamine D_3 propre à ces deux organes fait suspecter une action autocrine et/ou paracrine dans ces tissus [8-10].

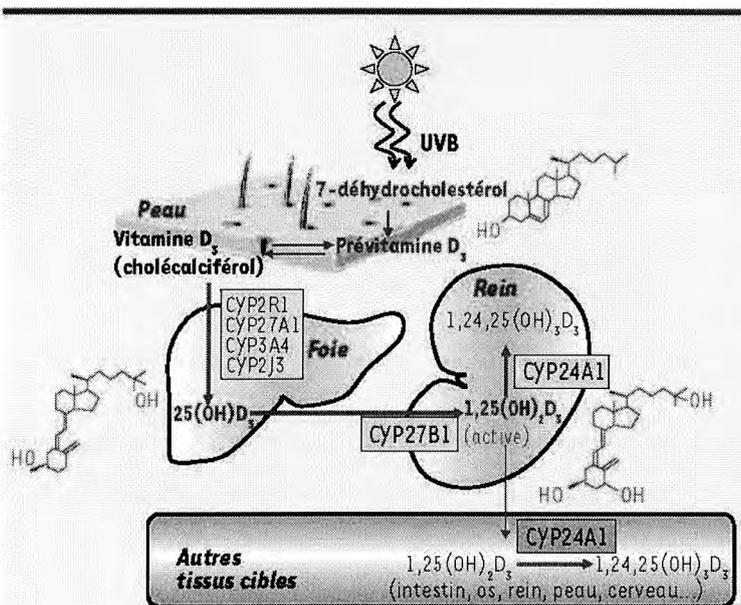


Figure 1. Schéma du métabolisme de la vitamine D_3 . Dans la peau, le précurseur de la vitamine D_3 , le 7-déhydrocholestérol, est transformé en pré-vitamine D_3 qui est secondairement isomérisée en vitamine D_3 (ou cholécalficérol). Dans le foie, la 25-hydroxyvitamine D_3 ou $25(OH)D_3$ est synthétisée à partir de la vitamine D_3 après action de CYP27A1, CYP2R1, CYP2J3 ou CYP3A4. Dans les tissus cibles, la 1α -hydroxylase CYP27B1 synthétise la forme biologiquement active 1,25-dihydroxyvitamine D_3 ou $1,25(OH)_2D_3$. Son catabolisme (essentiellement dans le rein) est initié par la 24-hydroxylase CYP24A1.

Catabolisme de la vitamine D_3

La concentration circulante en $1,25(OH)_2D_3$ (vitamine D active) dépend également de son catabolisme (Figure 1) réalisé dans des cellules cibles. La CYP24A1 catalyse la conversion de $1,25(OH)_2D_3$ en $1,24,25$ -trihydroxyvitamine D_3 ($1,24,25(OH)_3D_3$), première étape dans la voie de dégradation de la vitamine D pour aboutir à une

forme inactive, l'acide calcitroïque. Contrairement à CYP27A1 et CYP27B1, localisées principalement dans le foie et le rein respectivement, CYP24A1 est ubiquitaire, contrôlant ainsi le taux de vitamine D₃ active à l'échelle de l'organisme.

Régulation du métabolisme de la vitamine D

La régulation du métabolisme de la vitamine D₃ dépend essentiellement des enzymes impliquées dans sa synthèse (CYP27A1 et B1) ou son catabolisme (CYP24A1). Cette régulation fait intervenir des hormones (surtout la PTH ou parathormone) qui répondent à des variations de l'homéostasie calcique et des molécules d'origine lipidique ayant une activité autocrine ou paracrine via des récepteurs nucléaires (Figure 2).

Régulation de la synthèse

La concentration circulante de 25(OH)D₃ est peu régulée. En effet, plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est grande, plus la production de 25(OH)D₃ est importante. Néanmoins, dans le foie, CYP27A1, impliquée dans sa synthèse, est modulée à l'étape transcriptionnelle par des récepteurs nucléaires [11-14]. On peut citer, entre autres, PPARα et γ, dont les ligands sont des acides gras poly-insaturés, HNF4α activé par des phosphorylations et SHP, un récepteur nucléaire ayant une activité de répression transcriptionnelle.

Dans le rein, l'activité de la CYP27B1, responsable de la production de l'hormone active (1,25(OH)₂D₃), est étroitement régulée. La PTH libérée par les glandes parathyroïdes lors d'une hypocalcémie exerce un contrôle positif. À l'inverse, une hypercalcémie, une hypophosphatémie et/ou une augmentation de la concentration plasmatique en 1,25(OH)₂D₃ inhibent la libération de PTH. De plus, les phosphates, le calcium et la 1,25(OH)₂D₃ peuvent également agir directement sur l'enzyme et donc sur le taux circulant de l'hormone active [1, 3]. Cependant, les mécanismes moléculaires précis sont mal connus à ce jour. Le mécanisme d'autorégulation par la 1,25(OH)₂D₃ sera développé ci-dessous. La PTH intervient en augmentant l'activité du promoteur de la CYP27B1 via la phosphorylation du facteur de transcription CREB (*cAMP-dependent response element binding protein*) [15]. De nombreux autres facteurs comme l'IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), l'insuline, la calcitonine (hormone produite par les cellules C de la thyroïde), le FGF 23 (*fibroblastic growth factor 23*) interviennent également dans la régulation de la CYP27B1 [1, 8, 16, 17].

Régulation du catabolisme

La dégradation de la vitamine D₃ dépend, dans les reins, de la régulation de la CYP24A1. Les apports en phosphates et la PTH modulent l'activité et l'expression de cette enzyme de manière opposée à leur effet sur CYP27B1 (Figure 2). De plus, une étude récente propose une régulation par la calcitonine de l'expression du gène codant CYP24A1 via la voie de signalisation Ras-PKC zêta (protéine kinase C d'isoforme zêta) [18] (Figure 2). Néanmoins, le principal facteur de transcription impliqué dans la régulation du gène codant la 24-hydroxylase est le récepteur « classique » de la vitamine D₃, VDR (*vitamin D receptor*). Cette protéine appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires, facteurs de transcription activés par des ligands (hormones ou molécules lipophiles). La 1,25(OH)₂D₃ stimule la transcription de CYP24A1 via sa fixation sur l'hétérodimère formé par VDR et RXR (*retinoic X receptor*), le récepteur de l'acide rétinoïque 9-*cis*, qui reconnaît des séquences spécifiques (séquences VDRE, *vitamin D response element*) dans le promoteur du gène [19] (Figure 3). Par ailleurs, VDR aurait un rôle direct dans l'inhibition de l'expression de la CYP27B1 dans les reins. Cette répression résulterait de la liaison de l'hétérodimère VDR/RXR à un facteur de trans-

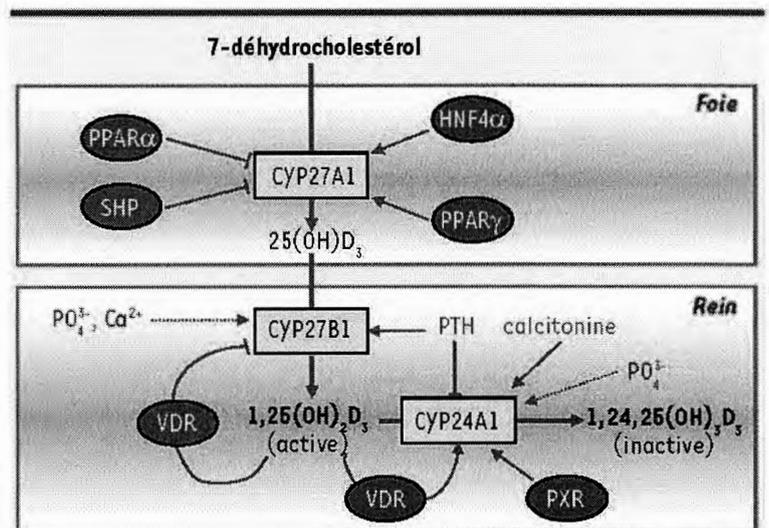


Figure 2. Régulation du métabolisme de la vitamine D₃ par les hormones, les minéraux et les récepteurs nucléaires. Dans le foie, l'expression de la CYP27A1 est stimulée par les récepteurs nucléaires HNF4α (*hepatic nuclear factor 4α*) et PPARγ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*) et inhibée par PPARα et SHP (*small heterodimer partner*). Dans le rein, la parathormone (PTH) est le régulateur positif principal de la CYP27B1, enzyme responsable de la production de la vitamine D₃ active. L'hypocalcémie et l'hypophosphatémie induisent une augmentation de l'activité et de l'expression de cette enzyme, alors que l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie exercent un contrôle négatif. La 1,25(OH)₂D₃, elle-même, via son interaction avec VDR (*vitamin D receptor*) inhibe l'expression rénale de la CYP27B1 et stimule la transcription de la CYP24A1 rénale, responsable de l'inactivation de la vitamine D₃. La CYP24A1 est régulée également par les apports phosphatés et par la PTH. Cette dernière inhibe l'expression de l'enzyme. Au contraire, la calcitonine et le récepteur nucléaire PXR (*pregnane X receptor*) induisent son expression. Flèche droite, stimulation; flèche brisée, inhibition; flèche en pointillée: faible action de régulation.

cription de type bHLH (*basic helix-loop-helix*) capable d'interagir avec un motif consensus appelé « boîte ϵ » présent sur le promoteur de la CYP27B1 [20]. Via l'action de VDR, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ peut exercer un contrôle sur sa propre synthèse et son propre catabolisme. Un autre récepteur nucléaire, PXR (*pregnane X receptor*), impliqué dans la régulation du métabolisme des xénobiotiques et des médicaments, permettrait l'induction du gène codant CYP24A1 grâce à son interaction avec les séquences VDRE [21] (Figure 2). Ainsi, les médicaments anti-épileptiques ou anti-convulsifs, activateurs de PXR, de même que les corticostéroïdes, peuvent conduire à une carence en vitamine D. Lorsque ce type de médicament est prescrit à long terme, comme c'est le cas pour les personnes épileptiques ou souffrant d'arthrite, un apport supplémentaire en vitamine D peut s'avérer nécessaire.

Rôles biologiques de la vitamine D

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ est une hormone hypercalcémiant. Elle agit essentiellement à trois niveaux. (1) Intestinal : elle permet une absorption intestinale accrue du calcium alimentaire et secondairement celle des phosphates. Deux sites d'action sont reconnus. Sur la bordure en brosse des cellules intestinales, cette hormone augmente la synthèse du transporteur de calcium (CaT1) qui est le mode d'action majeur pour l'absorption intestinale du calcium. Dans les cellules intestinales, elle augmente la synthèse de la protéine calbindine qui favorise le transport du calcium contre un gradient de concentration entre les cellules intestinales et le plasma, entraînant ainsi la diffusion passive des ions phosphates. (2) Osseux : en réponse à une hypocalcémie, la vitamine D active de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchyma-

teuses de l'os en ostéoclastes. (3) Rénal : l'hormone augmente la réabsorption tubulaire du calcium par action directe sur le canal épithélial calcique (ECaC). Son effet stimulant sur la réabsorption tubulaire des phosphates est secondaire à l'inhibition de la sécrétion de PTH produite par l'hypercalcémie associée à l'administration de vitamine D. Elle accélère également le transport du calcium et des phosphates par un mécanisme dépendant de la PTH [1, 22].

L'action de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ s'exerce via deux voies différentes. La plus connue implique la liaison de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ à VDR qui induit une activation ou une répression de la transcription de gènes cibles, comme décrit ci-dessus. Des études plus récentes suggèrent l'existence d'une voie dite « non génomique », plus rapide, faisant intervenir un VDR membranaire capable d'activer la voie de transduction impliquant la protéine kinase C et capable de modifier le métabolisme des phospho-inositides et la distribution intracellulaire du calcium [23].

À côté de son rôle bien établi dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique, la vitamine D possède d'autres fonctions physiologiques (Figure 4) telles que des effets immunomodulateurs ainsi qu'une implication dans le contrôle de la différenciation de nombreux types cellulaires et l'inhibition de leur prolifération [24, 25]. La mise en évidence de ces nouvelles propriétés a initié de nombreuses études concernant l'utilisation de cette hormone et de ses analogues moins hypercalcémiants dans le traitement des maladies hyperprolifératives (cancers) et dans celui des maladies auto-immunes (diabète de type 1) [26, 27]. Parmi les analogues de la vitamine D, on peut citer, par exemple, le calcipotriène utilisé dans le traitement du psoriasis. Enfin, il faut également noter que la $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, un métabolite, aurait un rôle dans la croissance, le développement et la réparation des os [28].

Maladies associées au métabolisme de la vitamine D

Les maladies liées au statut vitaminique D sont très souvent le résultat d'une carence en vitamine D. Cette carence entraîne un rachitisme chez le jeune en croissance [29]. Chez l'adulte, un trouble de la minéralisation osseuse, appelé ostéomalacie [30], peut entraîner une hypersécrétion de PTH. Chez la personne âgée, cette carence constitue un terrain favorable à l'ostéoporose, maladie caractérisée par une masse minérale basse et des altérations de la microarchitecture osseuse [31]. Les fractures sont la complication la plus fréquente et s'accompagnent d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Il est

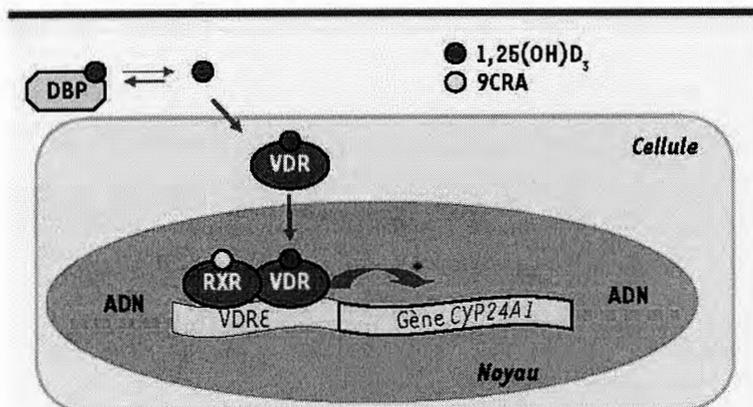


Figure 3. Schéma de la régulation transcriptionnelle de l'expression de CYP24A1 par le récepteur de la vitamine D. La vitamine D active, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, circule liée à DBP (*vitamin D binding protein*). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pénètre dans la cellule cible et va se lier à son récepteur nucléaire VDR (*vitamin D receptor*). Le complexe $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3/\text{VDR}$ forme un hétérodimère avec RXR (*retinoic X receptor*) dont le ligand est l'acide rétinoïque 9-*cis* (9CRA). L'hétérodimère VDR/RXR se lie à des séquences spécifiques (séquences VDRE, *vitamin D response element*) situées en amont du gène de la CYP24A1. Il s'ensuit une activation (+) de la transcription du gène de CYP24A1.

intéressant de noter que l'ostéomalacie peut résulter de la prise prolongée de médicaments tels que le phénobarbital [32], qui après activation du récepteur nucléaire PXR, induit l'expression de CYP24A1, ce qui conduit à la dégradation incontrôlée de la vitamine D active entraînant une altération de l'homéostasie phosphocalcique [33].

Il existe également des maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine D à transmission autosomique récessive. Le rachitisme pseudo-carenciel de type I résulte d'une anomalie de l'expression du gène codant CYP27B1 [34]. Le taux de $25(\text{OH})\text{D}_3$ est normal chez les individus atteints du rachitisme pseudo-carenciel de type I alors que le taux de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ s'effondre. Des déformations et douleurs osseuses, un retard de croissance et une myasthénie caractérisent la maladie. L'administration de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ est nécessaire pendant toute la vie des personnes atteintes de cette affection. A l'inverse, le rachitisme pseudo-carenciel de type II résulte d'une anomalie de l'expression du gène codant VDR. Il se caractérise donc par une résistance des organes cibles à l'action de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dont le taux est élevé. Ce rachitisme pseudo-carenciel de type II se manifeste par un tableau de rachitisme sévère et précoce, associé à une alopecie dans 80 % des cas. Le traitement consiste en l'administration de doses massives de tous les dérivés de la vitamine D_3 et de calcium [35].

À côté de ces états de carence, de déficit ou d'insuffisance en vitamine D, un apport excessif (intoxication) peut entraîner une hypervitaminose qui provoque une hypercalcémie par augmentation de l'absorption intestinale et de la résorption osseuse. Cette hypercalcémie peut conduire à des atteintes rénales (lithiases et néphrocalcinoses). Les cas d'hypervitaminose endogène sont rares sauf dans certaines maladies telles que les granulomatoses qui se caractérisent par une production non contrôlée de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [36, 37].

Conclusions

La vitamine D est connue depuis longtemps pour son rôle primordial dans le contrôle de l'homéostasie phosphocalcique et dans la minéralisation osseuse. La mise en évidence plus récente de son rôle physiologique dans l'immunité, la différenciation cellulaire, la prolifération et la neuroprotection justifie un intérêt grandissant pour cette hormone.

Au cours de ces dernières années, l'étude du métabolisme de la vitamine D, de son mécanisme d'action et de ses « nouveaux » tissus cibles a été abordée, notamment, par l'utilisation d'outils de

biologie cellulaire et moléculaire. Les données obtenues ont mis en évidence les principaux acteurs de ce métabolisme : enzymes de type cytochromes P450 (CYP27A1, CYP2R1, CYP27B1 et CYP24A1) et récepteur nucléaire VDR qui jouent un rôle majeur dans le contrôle du métabolisme de la vitamine D. De façon plus surprenante, la production de vitamine D a pu être mise en évidence dans d'autres tissus (placenta, cerveau, prostate, peau). Si l'existence de cette synthèse locale suggère une action autocrine et/ou paracrine de cette hormone, les cibles moléculaires et surtout les fonctions physiologiques d'une telle synthèse sont encore en cours d'étude.

Un manque de vitamine D entraîne un rachitisme chez l'enfant ainsi qu'une exacerbation de l'ostéoporose et le développement d'une ostéomalacie chez l'adulte. L'allongement de la durée de vie et l'incidence des fractures provoquées par l'ostéoporose ont fait de cette affection un problème de santé publique très actuel. De plus, une grande partie de la recherche sur la vitamine D a trait au développement de l'utilisation du $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ comme agent prévenant ou retardant la survenue de certaines maladies auto-immunes (diabète de type 1) ou prolifératives (cancers solides, leucémie, psoriasis). Une meilleure compréhension du rôle des CYP impliquées dans le métabolisme de la vitamine D ainsi que de celui des facteurs régulant leur expression comme les récepteurs nucléaires et les co-facteurs associés, constitue un des défis à résoudre afin de mieux apprécier le rôle de la vitamine D dans les conditions physiologiques normales ou dans les maladies associées. ♦

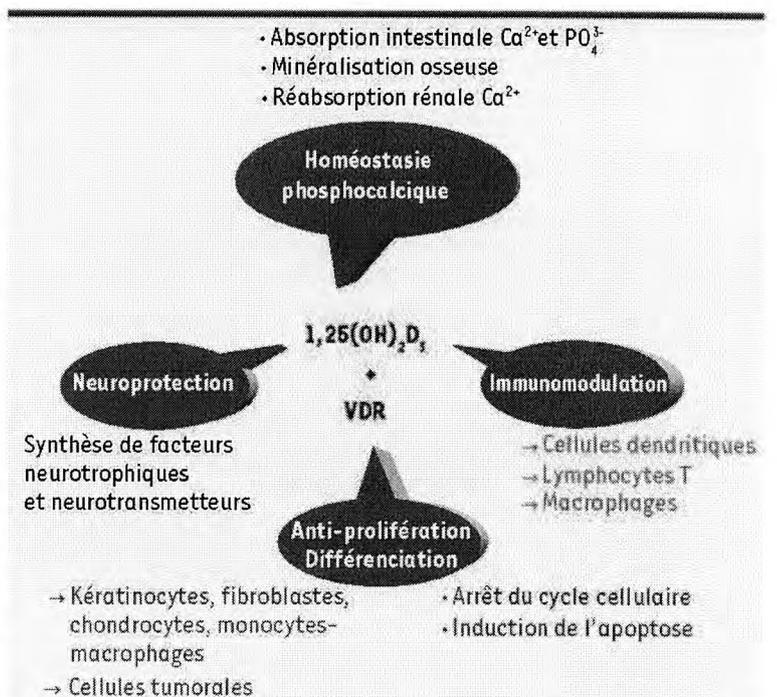


Figure 4. Rôles physiologiques de la vitamine D_3 . La forme active de la vitamine D_3 , $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (1,25-dihydroxyvitamine D_3), liée à son récepteur nucléaire VDR est impliquée dans divers processus physiologiques au sein de l'organisme (pour plus de détails, se référer au texte).



Reçu le :
26 avril 2008
Accepté le :
22 août 2008

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Le lait de vache serait-il dangereux pour la santé des enfants ?

Would cows' milk be harmful for children health?

Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie^{*1}

Service de pédiatrie 3 et génétique clinique, hôpital d'Enfants, CHU de Nancy, allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-les-Nancy, France

Mots clés : Lait de vache, Produits laitiers, Calcium, Vitamine D, Intolérance au lactose, Santé osseuse, Ostéoporose, Cancer

1. Introduction

L'alimentation lactée est essentielle pour le nourrisson et l'enfant de moins de 3 ans. Elle est idéalement fournie par le lait de sa mère ou par des préparations adaptées (préparations pour nourrissons et de suite, lait de croissance). La composition du lait de vache non modifié ne convient pas aux besoins nutritionnels de cet âge.

Après cet âge et pendant toute la croissance, le lait de vache et les produits laitiers constituent un élément important de l'alimentation. Malgré cette place essentielle occupée par le lait de vache et les produits laitiers pour assurer l'apport calcique, certains s'acharnent à les combattre et à mettre en garde contre les dangers (cancer, diabète, athérosclérose, sclérose en plaques...) qu'ils feraient courir. Pour certains, ce combat est aussi lié à des motifs ésotériques (régime macrobiotique...) et/ou « éthiques » (« violences » faites aux animaux, incompatibles avec le respect de leurs droits) [1]. Pour d'autres, il s'agit de remettre en cause les apports recommandés en calcium ou même l'importance attribuée aux laitages, et ils engagent leurs lecteurs à ne pas tenir compte des recommandations nutritionnelles et alimentaires. Ils vont jusqu'à dénoncer les manœuvres inadmissibles qui seraient exercées par l'industrie laitière avec la complicité des nutritionnistes chargés d'établir ces recommandations [2].

* Auteur correspondant.
e-mail : michel.vidailhet@wanadoo.fr

¹M. Vidailhet[†], M. Garabédian (auteur invitée), A. Bocquet, J.-L. Bresson, J.-P. Chouraqui, D. Darmaun, C. Dupont (secrétaire), M.-L. Frelut, J. Ghisolfi, J.-P. Girardet, O. Goulet, D. Rieu, J. Rigo, D. Turck (coordonnateur).

Le but de cet éditorial est de faire le point sur les données scientifiques concernant les bénéfices et les risques démontrés de la consommation du lait de vache et des produits laitiers pendant l'enfance et l'adolescence.

2. Les risques de l'exclusion des produits laitiers chez les jeunes enfants

Dans l'ambiance actuelle des peurs alimentaires, volontiers entretenues par certains « gourous » médiatiques, les médecins sont de plus en plus souvent confrontés à des parents qui remplacent le lait de leurs nourrissons ou enfants en bas âge (préparations pour nourrissons et de suite, laits de « croissance », produits laitiers frais) par des jus de châtaigne, d'amandes, de riz ou de soja (tonyu), abusivement qualifiés de « laits », mettant ainsi gravement en danger la santé de leurs enfants. En attestent les observations de rachitisme et de kwashiorkor chez des enfants recevant des substituts de lait non enrichis en calcium et en vitamine D, et n'assurant pas non plus les autres besoins nutritionnels [3].

3. Les produits laitiers et la santé osseuse à court terme

Chez l'enfant plus âgé et l'adolescent, l'exclusion des laits et des laitages ne met plus en jeu le pronostic vital, mais la santé osseuse à court terme, avec un risque accru de fractures [4]. L'absence de consommation de lait pendant l'enfance [5] ou l'adolescence [6] a, en effet, un impact négatif sur la minéralisation des os longs et des vertèbres

pendant la croissance prépubertaire et pubertaire. Toutes les études d'intervention chez l'enfant et l'adolescent montrent non seulement un effet bénéfique de l'apport de lait sur l'acquisition de la masse minérale osseuse vertébrale et fémorale [7], ainsi que sur le contenu minéral du corps entier [8], mais aussi sur la morphogénèse osseuse, avec une augmentation du diamètre des os longs et de l'épaisseur de leurs corticales [9]. L'effet d'un apport de lait sur l'épaisseur des corticales est d'ailleurs supérieur à celui de sels de calcium (carbonate ou citrate/malate) [7,10].

4. Les produits laitiers et la santé osseuse à long terme

L'exclusion de l'apport lacté pendant l'enfance influence également la santé osseuse à long terme, et en particulier le risque d'ostéoporose et de fractures chez la femme après la ménopause. L'ostéoporose chez les personnes âgées constitue actuellement une préoccupation majeure en matière de santé publique, en raison des fractures, des douleurs, des invalidités et de la surmortalité qu'elle génère (Russell et al. in [11]). La prévention de l'ostéoporose repose notamment sur l'obtention d'un pic de masse minérale osseuse (PMMO) le plus élevé possible chez l'adulte jeune [11]. Si ce pic est atteint à des âges un peu différents, selon les sites osseux et les publications, on considère que plus de 90 % du PMMO est atteint à l'âge de 18 ans (Matkovic et al. in [11]) ; les pédiatres sont donc particulièrement concernés par les mesures préventives à promouvoir. La variabilité de la minéralisation osseuse dépend avant tout des facteurs génétiques qui rendraient compte de 50 à 80 % de sa variance (Mc Guigan et al. in [11]). Mais à côté de ces déterminants constitutionnels, interviennent des facteurs environnementaux sur lesquels il est possible d'agir, comme l'activité physique (Baxter-Jones et al. in [11]) et des facteurs nutritionnels, au 1^{er} rang desquels les apports de calcium, de protéines et le statut vitaminique D. La prise de lait pendant la croissance influence la santé osseuse, et en particulier le risque de fractures, chez les femmes après la ménopause et chez les sujets âgés. L'impact positif de cette prise de lait résulte moins d'une augmentation de la densité minérale osseuse de l'adulte et de la femme après la ménopause, cet effet étant modeste et controversé [12-14], que d'un effet sur la croissance et la morphogénèse des os [13,14]. Ainsi, 2 études récentes montrent l'impact positif de l'apport de lait sur le diamètre et l'épaisseur des os longs pendant la croissance et son influence à long terme sur la santé osseuse des femmes après la ménopause et des sujets âgés. La première étude met en évidence que l'effet bénéfique du lait sur l'épaisseur des

corticales des os longs persiste en fin de puberté [13]. La 2^e étude montre un risque significativement plus élevé (multiplié par 2) de fractures chez les femmes de plus de 50 ans ayant consommé moins d'un verre de lait par semaine pendant l'enfance, par rapport aux femmes en ayant consommé au moins un verre par jour [14].

5. Les autres bénéfices de la consommation des produits laitiers

En dehors de ces travaux centrés sur la minéralisation osseuse, il est important de mentionner ceux qui ont montré d'autres avantages en faveur des produits laitiers. C'est parfois la crainte d'une prise de poids excessive qui amène des adolescentes à supprimer les produits laitiers, alors que leur consommation, a fortiori s'il s'agit de lait ou de produits laitiers frais demi-écrémés, est associée à une réduction du risque de surcharge pondérale [15]. En dehors de cette réduction du risque de surcharge pondérale à l'adolescence, d'autres effets positifs ont été montrés chez l'adulte : réduction du risque d'hypertension artérielle, de syndrome métabolique, de pathologie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral [16] ou de cancer du côlon [17].

6. La pathologie réellement liée aux produits laitiers

La consommation de lait est susceptible de déclencher des troubles dans 2 situations spécifiques. L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV), qui affecte 1 à 2 % des nourrissons, impose le remplacement du lait par un substitut à protéines très hydrolysées et guérit le plus souvent avant l'âge de 2 ans. L'intolérance au lactose, par déficit en lactase intestinale génétiquement déterminé, atteint de façon très variable les populations ; elle n'affecte que 5 à 10 % des individus en Europe, alors qu'elle en atteindrait 90 à 100 % dans certaines populations asiatiques et africaines, où elle épargne les populations pastorales (Peuhls, Touaregs, Bédouins, Tutsis...). La capacité de digérer le lait apparaît comme un avantage sélectif majeur en raison des bénéfices nutritionnels assurés par les apports de calcium, protéines, glucides, lipides et eau fournis par le lait. De plus, le déficit en lactase responsable de l'intolérance au lactose n'apparaît qu'après l'âge du sevrage, n'est pas complet et permet de consommer une petite quantité de lait. La plupart des études effectuées en double insu montrent que les adultes connus pour avoir une digestion du lactose déficiente peuvent