

METABOLISME DU ZINC

Le mot « zinc » dérive de l'ancien allemand « zinke », qui signifie pointe acérée ou dent, du fait de la forme de certaines particules du zinc.

Le rôle du zinc en pathologie humaine a été mis en évidence par Prasad, en 1958. Il découvrit la présence d'une carence en zinc chez 11 patients souffrant de troubles similaires (nanisme, hypogonadisme, hépato-splénomégalie et anémie par carence en fer) faisant suite à un régime particulier de pain de froment et très peu de protéines animales. C'est l'oligo-élément, après le fer, le plus quantitativement important dans notre organisme. Il est essentiel et agit comme cofacteur enzymatique dans de nombreux processus métaboliques de l'être humain.

1- Source, besoins et apports alimentaires

Les besoins en zinc sont estimés à 15 mg par jour chez l'adulte et à 12 mg par jour chez la personne âgée de plus de 75 ans. Le zinc est l'oligo-élément le plus sensible au déficit, du fait des nombreuses interférences alimentaires

Il est présent en grande quantité dans les aliments d'origine animale : viandes, poissons, fruits de mer (huîtres), abats. Les céréales complètes, les légumineuses telles que lentilles et graines de soja et les légumes secs (amandes, noix) en contiennent également. Par contre, nous le retrouvons en faible quantité dans les légumes verts, le sucre, les fruits, les boissons. De plus, la biodisponibilité du zinc et sa teneur dans l'organisme ne dépend pas uniquement des apports (aliments riches en zinc). En effet, beaucoup de facteurs et de situations physiologiques peuvent influencer la résorption du zinc :

- **Facteurs inhibant l'absorption en zinc** : l'acide phytique (dans le soja), phosphates, fibres alimentaires (cellulose, hemicellulose, lignine), caséine, hautes doses de fer, cuivre et calcium.
- **Facteurs stimulants l'absorption en zinc** : lactose, vin, EDTA, ligand du zinc dans le lait, protéines animales, acides aminés (histidine, cystéine), acides organiques (citrate) et peptides.

Remarque : Le calcium n'a pas d'effet direct sur l'absorption, mais associé à l'acide phytique, il peut affecter cette absorption. Le cuivre comme le fer exercent un effet compétitif sur l'absorption en zinc. Avec le cuivre, les apports alimentaires entraînent rarement des doses nécessaires à l'apparition de cet effet. Alors que le fer est un vrai antagoniste, cette interaction apparaît pour les formes minérales de fer, mais pas avec le fer de l'hémoglobine.

Les céréales sont riches en zinc, mais un régime à base de pain complet, peut donner lieu à une carence, due aux effets chélateurs puissants de l'acide phytique et des fibres végétales de blé.

2- Métabolisme

Le contenu en zinc dans l'organisme est d'environ 2,5 grammes. Les organes les plus riches sont la prostate, les cheveux, les os, les muscles et les yeux.

L'absorption du zinc se fait au niveau de l'intestin grêle et plus précisément au niveau du jéjunum. Lors d'un repas, le zinc semble être capté au niveau de la bordure en brosse de l'épithélium digestif par des acides aminés (cystéine) mais le mécanisme n'est pas encore totalement élucidé (**cf figure 1**). Dans la cellule intestinale, le zinc rejoint le pool de zinc labile dont une partie va se fixer sur des enzymes ou des protéines membranaires. L'oligo-élément est présent dans plus de 200 métalloprotéines et métalloenzymes, ce qui lui confère de nombreux rôles physiologiques. L'autre partie va, soit se déplacer vers la membrane basolatérale pour aller dans le sang, soit se fixer à des protéines de petit poids moléculaire : les métallothionéines (MT).

Les MT sont caractérisées par un faible poids moléculaire, une teneur importante en métal, une composition en acides aminés (en cystéine notamment) et une seule séquence d'acides aminés de type Cys-X-Cys. Elles contrôlent la biodisponibilité des 66 métaux essentiels comme le cuivre et le zinc et modulent la toxicité des métaux lourds comme le cadmium, ce qui explique en grande partie l'interaction cuivre-zinc. Elles ont le rôle de tampon modifiant la vitesse d'excrétion du zinc. Les métallothionéines transportent le zinc et permettent son stockage dans les organes comme le foie en particulier.

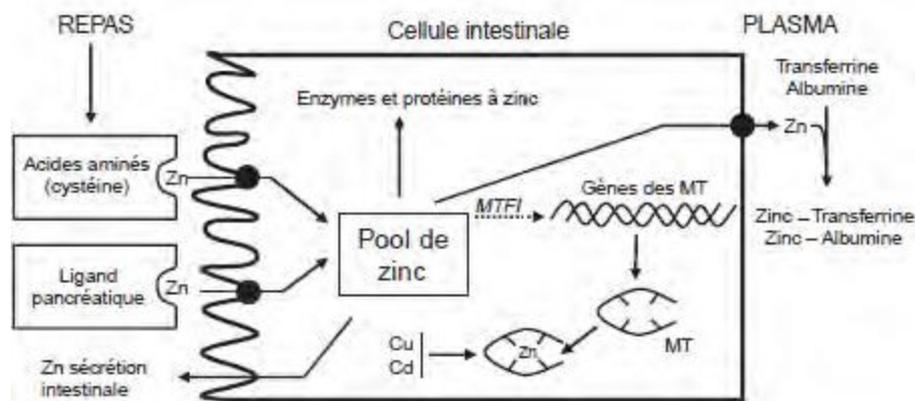


Figure 1 : Mécanisme de l'absorption du zinc (Seve, 2002).

Il n'y a pas de réserve notable en zinc ; un apport alimentaire régulier est alors important. Pour maintenir un stock normal de zinc, l'organisme doit en trouver chaque jour dans la nourriture en quantité suffisante pour remplacer ce qu'il a éliminé. En effet, la quantité de zinc que doit apporter la ration alimentaire est supérieure à celle que l'organisme élimine réellement. L'organisme adapte son rendement d'absorption aux taux de zinc alimentaire. L'absorption du zinc à jeun est de 60%, alors qu'au cours d'un repas, elle diminue à 20-30%.

98% du zinc sont localisés au niveau intracellulaire et 0,1 % du zinc se trouve dans le sérum. Le transport du zinc sérique est assuré, dans la majorité des cas, soit par l'alpha-2-macroglobuline (20%), soit par l'albumine (65%). Il peut également être lié à la transferrine, à une glycoprotéine riche en histidine ou à l'alphafoetoprotéine.

La majeure partie du zinc absorbée se retrouve également dans le foie et suit différentes voies :

- il peut se lier sur les métalloprotéines ou métallo-enzymes à zinc pour assurer le fonctionnement de l'hépatocyte.
- Il peut être stocké sur des métallothionéines.
- Il peut être excrété vers le plasma ou par voie biliaire. L'excrétion fécale est prépondérante (90%). L'excrétion rénale est une voie mineure d'élimination (10%), elle peut être exacerbée dans des circonstances pathologiques.

3- Rôles du zinc dans l'organisme

3.1- Rôle biochimique

a) Dans les métallo-enzymes

L'atome de zinc est présent dans plus de 200 métallo-enzymes ; il peut donc agir de différentes manières sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines.

Tout d'abord, il peut être directement impliqué dans la réaction catalytique induite par l'enzyme. Le zinc va catalyser des réactions de déshydrogénation ou de déshydratation.

Exemple : Le zinc est un constituant de l'anhydrase carbonique (lyase) qui catalyse l'hydratation du CO₂ et donc participe à son élimination et son incorporation. Elle joue un rôle important dans le maintien de l'équilibre acide-base et on la retrouve dans les globules rouges.

Dans un second temps, le métal peut rentrer dans la stabilisation de la structure de la protéine : on parle de rôle structural.

Exemple : L'aspartate transcarbamylase (transférase) catalyse la condensation du carbamylphosphate avec le L-aspartate pour donner le carbamyl-L-phosphate qui est le précurseur de la synthèse des pyrimidines. Elle contient six atomes de zinc dont la suppression induit une impossibilité de ré-association des monomères.

Puis, le zinc peut être actif en tant que modulateur quand il n'est pas essentiel à l'activité de l'enzyme, ni à la stabilisation de la protéine (exemple : la leucine aminopeptidase, une hydrolase).

Enfin, certains sites de fixation du zinc dans les métalloenzymes ne sont ni directement impliqués dans les propriétés catalytiques, ni essentiels au maintien de la structure quaternaire de l'enzyme (bien qu'il la stabilise). Ne connaissant pas la manière d'agir du métal, il est dans ce cas désigné comme non-catalytique. La phosphatase alcaline (hydrolase) et la superoxyde dismutase contiennent des atomes de zinc.

b) Dans le métabolisme d'hormones

Le zinc est soit un cofacteur d'enzymes de synthèse d'hormones (exemple : la 5 α réductase), soit il peut stabiliser la structure tertiaire d'hormones peptidiques pour conférer une forme active (exemple : insuline), soit il est nécessaire à l'action des récepteurs membranaires.

c) Dans l'expression des gènes et dans la transcription de l'ADN

Ce métal agit sur le métabolisme des acides nucléiques par les enzymes dont il est le cofacteur : ADN ou ARN polymérases, ARNt synthétases, transcriptases reverses, thymidine kinase. En l'absence de zinc, la molécule perd la possibilité de se fixer sur l'ADN.

Rappel : L'ADN cellulaire est formé d'une succession de gènes. Chaque gène pourra être transcrit en molécule d'ARN par une enzyme, l'ARN polymérase ; cet ARN servira de modèle pour donner une protéine spécifique. Pour être transcrit, le gène nécessite d'être activé par un facteur de transcription. Celui-ci activera le gène en se fixant sur une séquence particulière de l'ADN, le promoteur, situé en amont du gène à transcrire.

Le zinc est nécessaire à la forme active de très nombreux facteurs de transcription. Ils vont reconnaître la région spécifique du promoteur grâce à de petits prolongements particulièrement riches en zinc : ce sont les doigts de zinc, constituant une des principales structures de liaison à l'ADN. Les atomes de soufre de la cystéine et les azotes des histidines, liés à un atome de zinc, forment un complexe. Cette complexation entraîne un repliement de la chaîne peptidique, nécessaire à la reconnaissance de l'ADN.

3.2- Rôle physiologique

Le zinc est impliqué dans la plupart des métabolismes de synthèse et de dégradation des glucides, des lipides, des protéines et des acides nucléiques.

De par sa présence dans tout l'organisme, ce métal est donc actif au niveau :

a) Croissance et multiplication cellulaire

Un déficit en zinc perturbe la croissance cellulaire et la multiplication cellulaire en phase S de la mitose. La liaison entre le zinc et les enzymes clés de la réplication de l'ADN et de la transcription de l'ARN explique ce mécanisme.

Le zinc est impliqué dans la croissance humaine. Des anomalies de la croissance osseuse (retard de croissance) peuvent être causées par une insuffisance d'apport en zinc. Cet effet peut s'expliquer par la perturbation de nombreuses enzymes (phosphatases alcalines, collagénases et ARN polymérase). De plus, ce métal est un cofacteur essentiel pour l'activité de l'hormone de croissance GH.

b) Intégrité cutanée et cicatrisation

Le zinc est efficace dans le traitement de l'acné et dans les phénomènes de cicatrisation, de par son rôle dans la synthèse des protéines comme le collagène et la kératine, et son effet sur la prolifération des fibroblastes. Il joue également sur le métabolisme de la cystéine (acide aminé important pour le développement des ongles et des cheveux).

Il est nécessaire au bon fonctionnement cutané comme en témoigne l'acrodermatite entéropathique (affection génétique liée à une mauvaise absorption intestinale du zinc provoquant d'importantes lésions cutanées).

c) Protection contre les radicaux libres

Le zinc est un antioxydant important au niveau de trois mécanismes :

- Il est le cofacteur avec le cuivre de la superoxyde dismutase, enzyme clé piégeant les ions superoxydes.
- Il a une action anti-radicalaire directe sur la formation du radical hydroxyle. Il peut aussi s'opposer aux réactions non enzymatiques catalysées par le fer (Réaction de Fenton) produisant le radical hydroxyle.
- Il stabilise les membranes en se couplant aux groupes thiol et leur évite de réagir avec le fer. Il maintient une concentration élevée en métallothionéines, riches en SH, ce qui équivaut à une fonction piègeur de radicaux libres.

d) Métabolisme osseux

Une carence en zinc peut provoquer des anomalies osseuses. Elles sont en relation avec une baisse des phosphatases alcalines (nécessaire à la calcification), du nombre des ostéoblastes et des chondrocytes, ainsi qu'une réduction de la multiplication des fibroblastes osseux.

e) Immunité

Le zinc est indispensable au bon fonctionnement du système immunitaire. Un déficit en zinc perturbe notamment l'immunité cellulaire, par son action sur le métabolisme des nucléotides terminaux (prolifération lymphocytaire) et sur la synthèse d'ADN. C'est un agent mitogène des lymphocytes T et un cofacteur de nombreux médiateurs (lymphokines, transferrine, thymuline). La thymuline est constituée de zinc : il est indispensable à l'expression de l'activité biologique de l'hormone. La thymuline permet la maturation des lymphocytes T, et stimule les fonctions immunitaires T dépendantes comme la toxicité allogénique, la fonction suppresseur et la production d'interleukine 2.

f) Fonction cérébrale

Le cerveau contient une teneur élevée en zinc. Il existe une barrière homéostatique régulant les taux cérébraux de zinc au niveau des plexus choroïdes.

Ce pool de zinc est distribué dans le cerveau antérieur (cortex et structures limbiques) et notamment dans l'hippocampe ; régions destinées aux fonctions d'apprentissage et de mémoire. Au niveau cellulaire, il est présent dans les terminaisons axoniques de nombreux neurones excitateurs du système nerveux central (SNC) : on parle de « neurones zincergiques ». Il va s'accumuler dans les vésicules pré-synaptiques des neurones glutaminergiques. Son mécanisme d'action n'est pas exactement défini, mais le zinc pourrait agir comme neurotransmetteur et neuromodulateur des récepteurs glutaminergiques et aurait un effet sur l'humeur.

Les personnes carencées en zinc sont souvent léthargiques et une diminution de la zincémie a été signalée chez des personnes atteintes de troubles mentaux (schizophrénie).

g) Inflammation

Le zinc permet la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, en activant la phospholipase A2, la lipo-oxygénase et la cyclo-oxygénase, d'où son importance dans la réaction inflammatoire.

Le zinc présente aussi un rôle dans la reproduction et la fertilité (abaissement de la 5-alpha dihydrotestostérone) et dans les fonctions de gustation (la gustine est une hormone à zinc) et de vision.

4- Anomalies du métabolisme du zinc

4.1- La surcharge en zinc

Les cas d'intoxications aiguës ou chroniques sont rares. La limite supérieure de sécurité européenne d'apport en zinc est de 25 mg par jour, voire 30 mg par jour. Un apport de 30 mg par jour sur une longue période n'est pas recommandé car des perturbations du métabolisme du fer, du cuivre, des baisses de cholestérol HDL, et des augmentations des lipoperoxydes avec un effet négatif sur l'immunité apparaissent. Le zinc peut devenir très toxique à des doses supérieures à 150 mg/jour.

De plus, l'administration de zinc par voie orale même à des doses faibles est souvent responsable d'un goût métallique et amer et de troubles gastriques (nausées et vomissements, dyspepsie, brûlures gastriques et diarrhées). Ces troubles sont plus fréquents quand le zinc est administré sous forme de sels, plutôt que sous forme chélatée.

4.2- La carence en zinc

Elle est retrouvée chez environ deux milliards de personnes : notamment, dans les pays du tiers monde où les céréales sont la principale source de nourriture, mais également dans nos sociétés modernes en raison des habitudes alimentaires.

De plus, il n'est pas facile de consommer la quantité suffisante de zinc dans notre alimentation : nous n'absorbons que 20 à 40% de zinc dans les aliments (soit 8 à 10 mg par jour) et de nombreuses associations interfèrent au niveau de l'absorption (calcium, phosphore, cuivre et fer).

Un apport insuffisant, un défaut d'absorption (pancréatites, Maladie de Crohn, résections intestinales, alcoolisme), une excrétion accrue de zinc (pathologies post traumatiques, syndromes infectieux), une cause iatrogène ou des prédispositions génétiques sont les étiologies les plus fréquentes.

Certains médicaments possèdent des propriétés chélatrices du zinc, augmentant les pertes urinaires : la D-pénicillamine, les anti-métabolites (mercaptopurine, adriamycine), les anti-convulsivants (valproate de sodium, phénytoïne), les diurétiques (chlorothiazide), les IEC (captopril), les antibiotiques (tétracyclines) et les antituberculeux (ethambutol, izoniazide). Les signes d'une carence sont une hypoguesie (diminution de la sensibilité gustative), une hypoosmie (diminution de l'olfaction) ou des troubles cutanéomuqueux avec retard de cicatrisation. Des troubles endocriniens, un retard de croissance, une anorexie, une baisse de l'immunité peuvent être aussi retrouvés.