

Les oligo-éléments

Collège des Enseignants de Nutrition

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

INTRODUCTION.....	3
I Définition des oligo-éléments	3
I.1 Essentialité des oligo-éléments	4
I.2 Toxicité des oligo-éléments.....	5
I.3 Mécanismes expliquant l'essentialité des oligo-éléments	5
I.3.1 La liaison métal-protéine	6
I.3.2 Certains oligo-éléments sont des cofacteurs d'enzymes.....	7
I.3.3 Certains oligo-éléments entrent dans la structure de vitamines	9
I.3.4 Certains oligo-éléments participent à l'expression des signaux hormonaux .	9
I.3.5 Certains oligo-éléments participent à des fonctions de défense de l'organisme	12
I.3.6 Certains oligo-éléments jouent un rôle structural.....	14
II Métabolisme et physiologie des oligo-éléments	14
II.1 L'absorption.....	14
II.2 Le transport sanguin.....	15
II.3 Le stockage.....	15
II.4 L'utilisation tissulaire	16
II.5 L'excrétion	17
II.6 L'homéostasie des métaux	17
III Annexes.....	19
Bibliographie	19

INTRODUCTION

Longtemps considérés comme des facteurs marginaux de la biologie et de la nutrition de l'homme, les oligo-éléments ont gagné ces dernières années leurs lettres de noblesse et connaissent même un engouement excessif auprès du grand public. L'émergence de ces nutriments n'est pas qu'un facteur de mode, mais surtout le résultat de progrès considérables sur la connaissance du fonctionnement des enzymes, de l'hormonologie, de l'immunologie et de la biologie moléculaire qui ont montré le rôle important joué par ces éléments dans ce domaine.

La propriété la plus importante pour expliquer le rôle de ces minéraux est leur extraordinaire faculté de se fixer sur des protéines, modifiant en se fixant la forme de ces protéines et en changeant alors les propriétés. L'existence de ces protéines appelées métalloprotéines explique aussi bien le métabolisme que le mode d'action de la plupart des oligo-éléments.

I DEFINITION DES OLIGO-ELEMENTS ESSENTIELS

Les oligo-éléments constituent une classe de nutriments dont la définition ne repose ni sur des propriétés chimiques ni sur des propriétés biologiques homogènes.

Leur définition donnée au début du siècle par Gabriel Bertrand est avant tout analytique, par opposition aux éléments chimiques majeurs du corps humain (*tableau I*), les oligo-éléments sont présents à une teneur inférieure à 1 mg/kg de poids corporel.

Tableau I : Comparaison de la teneur (en g/Kg) en éléments chimiques du corps humain (d'après Schröder) et de l'écorce terrestre (d'après Clark)

TENEUR DU CORPS HUMAIN					
<i>ÉLÉMENTS MAJEURS</i>					
Oxygène	624,3	Carbone	211,5	Hydrogène	98,6
Azote	31,0	Calcium	19,0	Phosphore	9,5
Potassium	2,3	Soufre	1,6	Chlore	0,8
Sodium	0,8	Magnésium	0,27		
<i>OLIGO-ÉLÉMENTS</i>					
Fer	0,06	Fluor	0,037		
Zinc	0,033				
Rubidium	0,0046	Strontium	0,0046		
Brome	0,0029	Cuivre	0,001		
Vanadium	0,0003	Sélénium	0,0002		
Manganèse	0,0002	Iode	0,0002		
Molybdène	0,0001	Nickel	0,0001		
Chrome	0,00002	Cobalt	0,00002		
Uranium	0,000001	Beryllium	0,0000003		
TENEUR DE LA CROÛTE TERRESTRE					
Oxygène	492	Silicium	260	Aluminium	74
Fer	42	Calcium	35	Magnésium	23
Sodium	24	Potassium	23	Hydrogène	10
Titane	5	Carbone	4	Chlore	2
Soufre	5	Phosphore	1	Fluor	1
Manganèse	1	N,Ba,U,Ni,Cu,Cr	0,1	Zn,I,Rb,V	

Toutefois Gabriel Bertrand avait déjà pressenti le caractère indispensable de certains d'entre eux.

I.1 ESSENTIALITE DES OLIGO-ELEMENTS

Les oligo-éléments essentiels sont ceux qui répondent aux critères fixés par Cotzias :

- être présents dans les tissus vivants à une concentration relativement constante ;
- provoquer, par leur retrait de l'organisme, des anomalies structurales et physiologiques voisins dans plusieurs espèces ;
- prévenir ou guérir ces troubles par l'apport du seul élément.

Actuellement grâce aux progrès des méthodes d'analyse, de la purification des nutriments de base (eau, glucides, protéines, vitamines), à l'amélioration des conditions d'élevage

(cages en quartz, air ultrafiltré) un nombre croissant d'oligo-éléments ont été démontrés essentiels à des doses infimes chez l'animal.

Or, pour les derniers éléments (Cd, Pb, As), dont les carences expérimentales ont montré des perturbations chez l'animal, aucun signe de carence n'a encore pu être observé chez l'homme. Compte tenu du niveau élevé d'apport par la pollution de notre environnement ces oligo-éléments se trouvent dans notre organisme à un niveau moyen plus proche du niveau toxique.

I.2 TOXICITE DES OLIGO-ELEMENTS

Une des particularités des oligo-éléments est effectivement qu'ils peuvent tous provoquer des désordres importants lorsqu'ils sont apportés à des taux trop élevés dans l'alimentation humaine.

Il convient de ne jamais oublier cette particularité que l'effet de l'apport d'un oligo-élément dépend de la dose. Lorsque l'oligo-élément est essentiel l'absence comme l'apport massif seront létaux.

On peut distinguer :

- Les oligo-éléments essentiels à risque de carence démontré chez l'homme : Iode, Fer, Cuivre, Zinc, Sélénium, Chrome, Molybdène, (Fluor*).
- Les oligo-éléments essentiels à faible risque de carence (non prouvée chez l'homme) : Manganèse, Silicium, Vanadium, Nickel, Étain, (Cobalt*).

I.3 MECANISMES EXPLIQUANT L'ESSENTIALITE DES OLIGO-ELEMENTS

Il est certes délicat d'émettre une explication finaliste, toutefois certaines hypothèses expliquent ce caractère indispensable des éléments traces. Dès l'origine de la vie ils étaient présents à l'état de trace dans la mer originelle où les cellules vivantes sont apparues. Ces métaux possédaient des propriétés naturelles de catalyseurs, notamment d'oxydoréduction. Les premiers êtres vivants, ayant à réaliser des opérations de catalyses pour se procurer leur énergie, ne pouvaient pas ne pas utiliser ces traces de métaux pour lier et maîtriser l'oxygène qui venait d'apparaître sur terre. Il est d'ailleurs intéressant de noter que la teneur relative des minéraux dans les liquides du corps est proche de celle de l'eau des mers.

D'autre part, leur faible teneur en faisait des candidats idéaux pour être utilisés comme messagers et servir à la cellule d'indicateurs de l'état du milieu extérieur, puis à l'organisme de ses apports alimentaires. Ces deux fonctions : catalyse et contribution au message hormonal constituent la base de l'action des oligo-éléments.

I.3.1 La liaison métal-protéine

Il s'agit d'un phénomène fondamental, car, à de rares exceptions, les métaux n'apparaissent jamais à l'état d'ions libres dans l'organisme ; ils sont absorbés, transportés, mis en réserve et agissent liés à une protéine. Les métaux peuvent présenter deux types de liaisons avec les protéines :

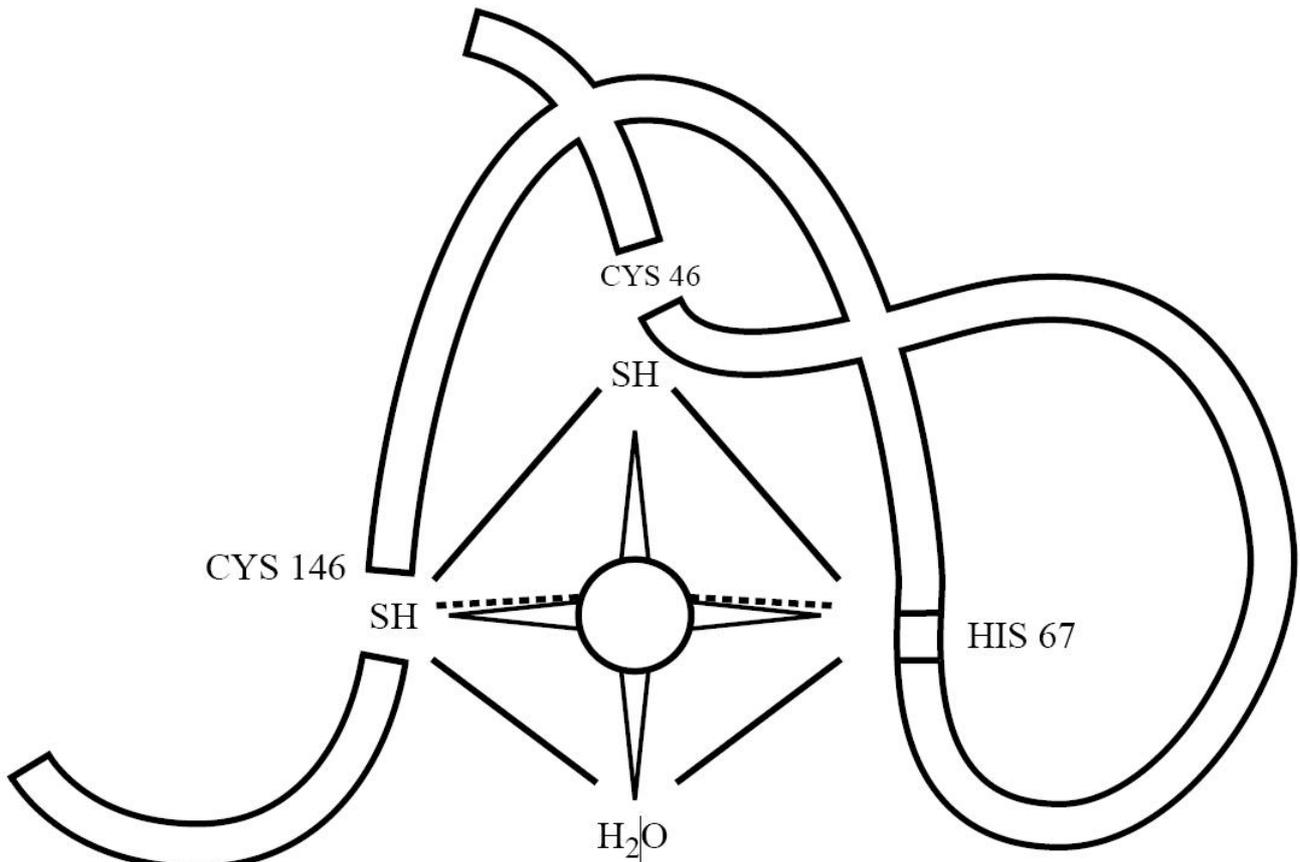
- **des liaisons ioniques** : c'est le cas des métaux alcalins ou alcalino-terreux (Na, K, Ca) chargés positivement qui forment alors par liaison ionique des protéinates très facilement dissociables avec les groupements acides de la protéine chargés négativement ;
- **des liaisons de coordination** : ces liaisons proches de la liaison covalente sont celles de tous les oligo-éléments métalliques qui forment avec les protéines des complexes de force variable et qui lorsqu'ils sont difficilement dissociables constituent des métalloprotéines.

Cette possibilité de former des complexes qu'ont les oligo-éléments, provient du fait qu'il s'agit en majorité d'éléments de transition, qui à l'état ionisé possèdent des orbitales incomplètes. Ils peuvent donc former des orbitales d'hybridation avec des atomes voisins appelés ligands fournissant par coordinance les deux électrons occupant la nouvelle orbitale.

Les coordinances les plus fréquentes seront d'ordre 4 ou 6 ; les oligo-éléments légers tel le zinc donnant essentiellement des complexes à coordinance égale à quatre, les autres éléments donnant généralement des coordinances égales à six.

On voit sur la *figure 1* que ce type de complexe aboutit à une structure géométrique fixe, ceci nous permet déjà de comprendre le rôle des métaux dans le maintien de la structure tertiaire des protéines, puisque les atomes de ligands fournis par la protéine devront occuper des positions fixes dans l'espace imposé par le type de coordinance du métal.

Figure 1 : Mode de liaison d'un atome de zinc à un enzyme à zinc, l'alcool déshydrogénase



Mode de liaison d'un atome de zinc à un enzyme à zinc, l'alcool déshydrogénase. Le zinc réalise quatre liaisons rigides ayant la forme d'une pyramide tétraédrique avec deux molécules de cystéine, une molécule d'histidine de la chaîne protéique et une molécule d'eau.

Les ligands fournissant les atomes de coordination qui se lient au métal seront, soit des hétéroatomes des groupements fonctionnels de la protéine (groupes aminés, thiols, imidazols), soit les atomes impliqués dans la liaison peptidique elle-même, soit les atomes d'un groupement prosthétique de type héminique ou corrinique lui-même fixé à la protéine comme l'hème de l'hémoglobine.

Des études faites et regroupées par Williams établissent un lien entre chaque oligo-élément et un type de ligand, les seuls liens que l'on puisse bien individualiser sont l'affinité du manganèse pour l'oxygène, du cuivre pour l'azote, du zinc et du cadmium pour le soufre.

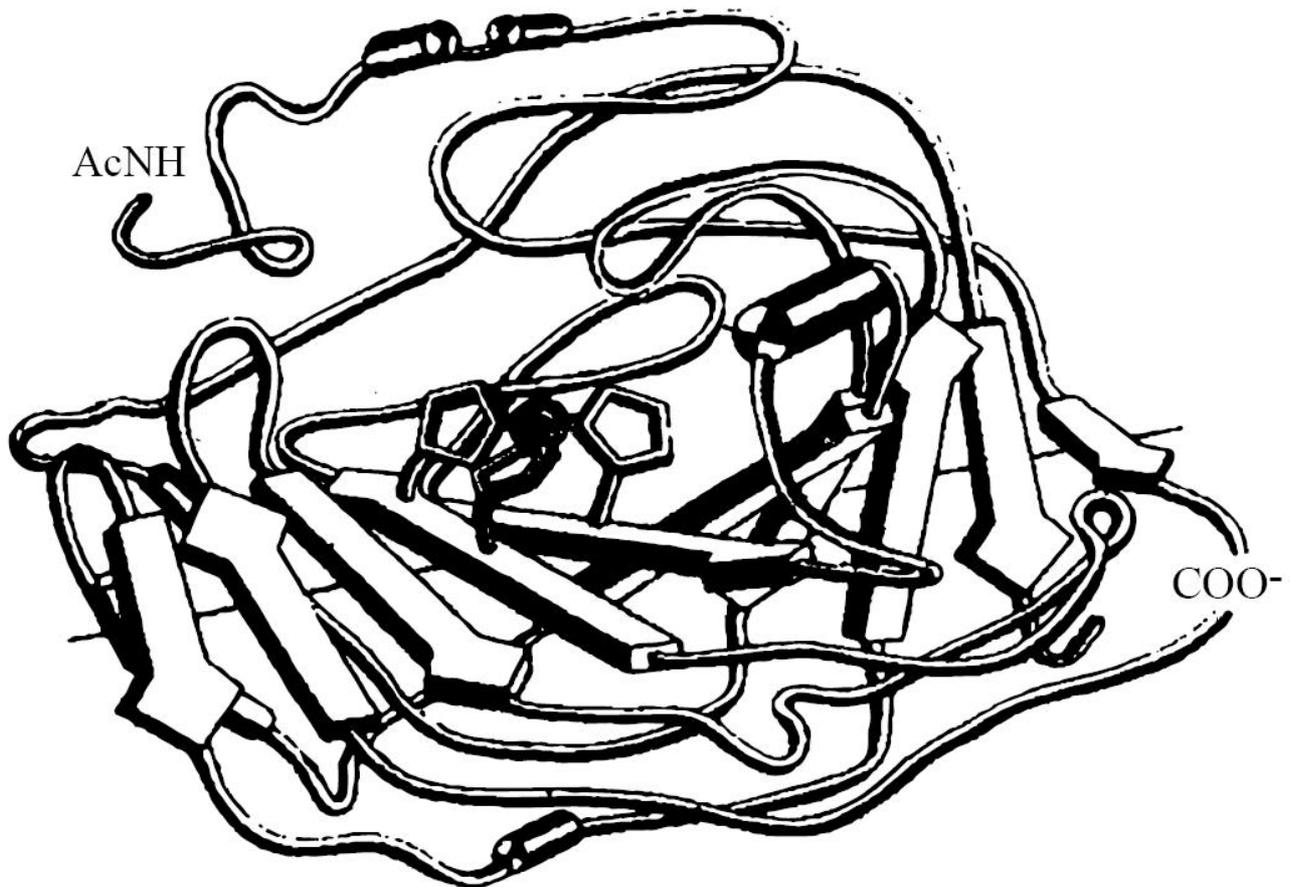
I.3.2 Certains oligo-éléments sont des cofacteurs d'enzymes

La plupart des oligo-éléments sont des métaux de transition et peuvent donc se lier aux molécules de protéines que sont les enzymes, en changeant leur forme dans l'espace, et donc en modifiant leur vitesse de réaction. Cette liaison d'un métal à un enzyme est généralement très spécifique d'un métal pour un enzyme donné. Le métal se comporte alors comme un cofacteur indispensable à l'activité enzymatique au même titre que les

coenzymes qui sont des cofacteurs organiques issus des vitamines, tel le phosphate de pyridoxal issu de la vitamine B6.

Un très grand nombre de métallo-enzymes a pu être identifié chez les êtres vivants, dont plus de 200 enzymes pour le seul atome de zinc. Un exemple de la structure de ces enzymes à zinc, l'anhydrase carbonique, est donné en *figure 2*.

Figure 2 : Structure de l'anhydrase carbonique montrant l'atome de zinc au centre de la molécule protéique (bille noire)



Structure de l'anhydrase carbonique montrant l'atome de zinc au centre de la molécule protéique (bille noire).

Ces enzymes sont présents dans de très nombreux métabolismes (lipides, glucides, protéines, ADN...) et régulent de très nombreuses fonctions (reproduction, croissance, fonctionnement du cerveau...). Une baisse de la teneur des cellules en un oligo-élément donné se traduira par une baisse d'activité des enzymes ayant cet oligo-élément comme cofacteur.

I.3.3 Certains oligo-éléments entrent dans la structure de vitamines

C'est le cas du cobalt complexé au sein du cycle corrinique de la vitamine B 12, mais aussi du molybdène qui entre dans une structure organique appelée molybdo-bioptérine.

Dans ce cas le métal n'est pas un cofacteur directement lié à l'enzyme mais entre dans la composition d'un coenzyme organique dissociable.

I.3.4 Certains oligo-éléments participent à l'expression des signaux hormonaux

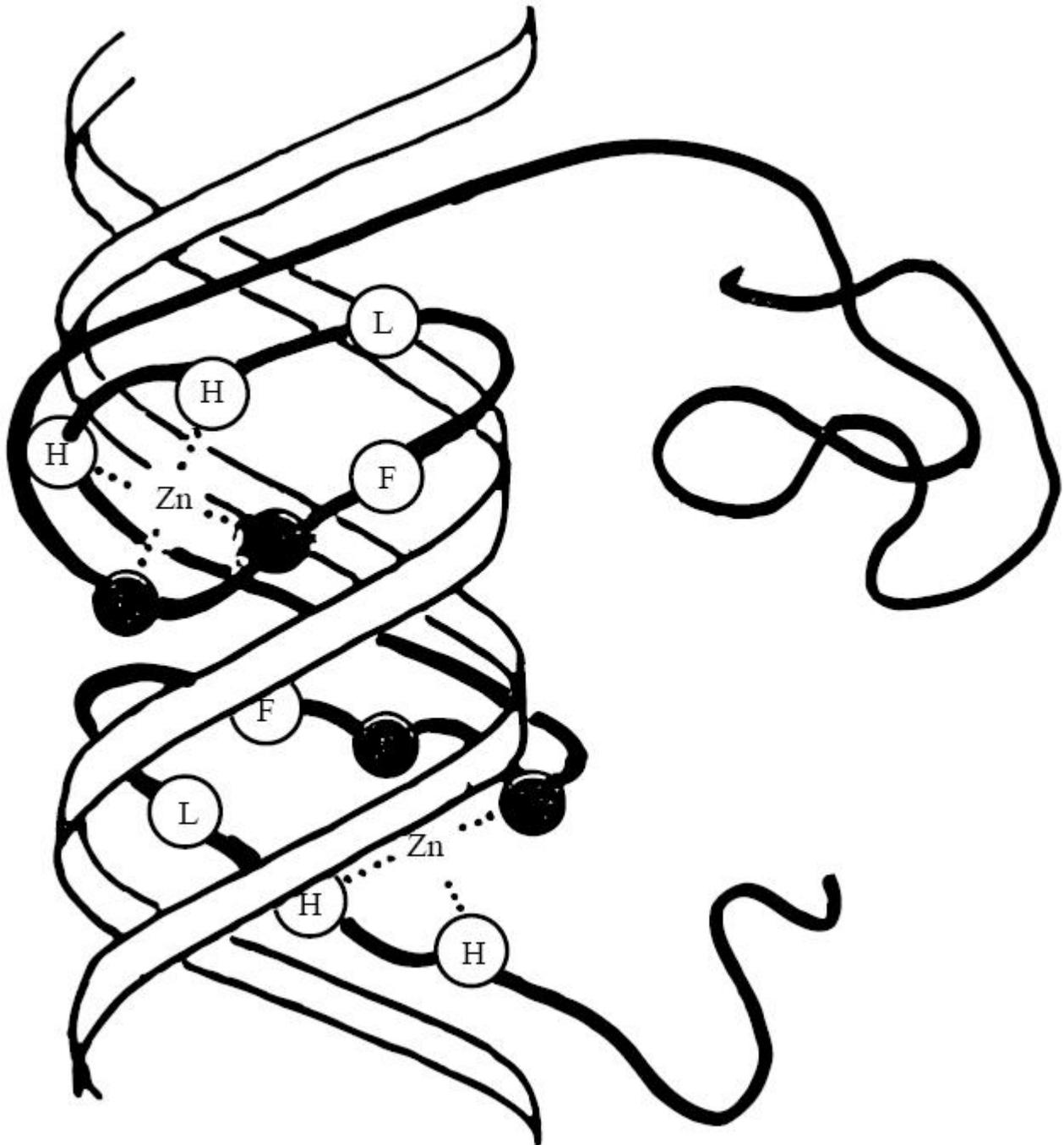
Le mode d'action des oligo-éléments vis-à-vis des hormones est très diversifié. Ils peuvent participer comme cofacteurs d'enzyme à la synthèse de molécules hormonales, ainsi le zinc est un cofacteur de la delta-5 réductase du métabolisme de la testostérone produisant la dihydrotestostérone ou des delta-9 désaturases du métabolisme des prostaglandines.

Certains oligo-éléments participent directement à la structure moléculaire de l'hormone, contribuant à lui donner une forme spatiale optimum pour être reconnue par son récepteur ; soit parce qu'ils font partie intégrante de cette molécule par des liaisons covalentes comme l'iode des hormones thyroïdiennes, soit parce qu'ils se lient à l'hormone protéique pour lui donner une forme active, comme le zinc agit avec l'insuline ou la thymuline.

Mais les oligo-éléments peuvent agir aussi au niveau du récepteur hormonal soit en facilitant, soit en inhibant la fixation de l'hormone sur son récepteur membranaire.

Une découverte récente a permis de comprendre l'action du zinc sur une famille de protéines dont le rôle est de pénétrer dans la chaîne d'ADN à un endroit précis, au niveau d'un gène, pour ouvrir cette chaîne et permettre la lecture de ce gène par la RNA polymérase DNA dépendante (*figure 3*).

Figure 3 : Fixation au niveau d'un gène d'un facteur de transcription de l'ADN, fonctionnant comme une protéine dactyle à zinc et pourvu de deux doigts de zinc



Fixation au niveau d'un gène d'un facteur de transcription de l'ADN, fonctionnant comme une protéine dactyle à zinc et pourvu de deux doigts de zinc.

Ces protéines très importantes dans la régulation des gènes sont des « Zinc Finger Proteins » ou protéines à doigt de zinc, qui possèdent dans leur séquence des molécules de cystéine ou d'histidine régulièrement espacées qui leur permettent, en fixant du zinc, de prendre une structure opérationnelle en hélice alpha qui va s'intercaler dans la zone complémentaire de l'ADN.

Un nombre considérable de ces protéines (*tableau II*) a déjà été isolé, dont le récepteur des stéroïdes ou le récepteur de l'acide rétinolique et de nombreux facteurs de croissance ou des facteurs de transcription du génome. Cette action du zinc, indispensable à ces récepteurs hormonaux ou ces facteurs de croissance ou de différenciation, explique son action positive sur la multiplication ou la différenciation cellulaire, ainsi sans doute que l'effet tératogène des carences en cet élément.

Tableau II : Liste des facteurs nucléaires de transcription possédant des doigts de zinc et classés selon la nature des complexes formés avec le zinc et créant un doigt de zinc

Origine	Nom de la séquence ou de la protéine	Nombre de doigts	Rôle de la protéine
Séquence types Cys X ₂₋₄ Cys X ₃ Phe X ₅ Leu X ₂ His X ₂₋₄ His			
Xénope	TFIIIA	9	Facteur de transcription
Drosophile	Serendipity β, δ	5(β) ; δ + 1 (δ)	Gène de transcription chez l'embryon
	Kruppel	4	Gène de segmentation
Souris	Hunchback	4 + 2	Gène de segmentation
	mkr ₁ , mkr ₂	7 (1) ; 9 (2)	Contrôle de l'expression génétique pendant le développement
Levure	Krox 20	3	Contrôle de la transcription
	ADR1	2	Active la transcription du gène ADH2
Mammifères	Sp 1	3	Facteur de transcription
	NGF-IA	3	Stimule la différenciation neuronale
	Egr-1	3	Contrôle la transcription
	TDF	13	Détermination du sexe
Séquence type Cys X ₂ Cys X ₆ Cys X ₆ Cys X ₂ Cys			
Eucaryotes unicellulaires	GAL-4	1	Métabolisme du galactose
	PPR-1	1	Régulation de la biosynthèse de la pyrimidine
	ARGR-2	1	Métabolisme de l'arginine
	LAC-9	1	Métabolisme du galactose
	qa-1f	1	Active la transcription de gènes impliqués dans l'utilisation de l'acide quinique
Séquence type Cys X ₂ Cys X ₁₃ Cys X ₂ Cys			
Adénovirus	E1A	1	Stimulation de la transcription
Mammifères	Récepteurs stéroïdiens	1	Médiateurs de l'action des hormones stéroïdiennes, contrôle de la transcription
Séquence type Cys X ₂ Cys X ₄ His X ₄ Cys			
Rétrovirus	gène gag	1	Formation du <i>core</i> protéique des virions
Séquence type Cys X ₃ His X ₅ Cys X ₂ Cys			
Bactériophage	gène 32	1	Déstabilise l'hélice
Séquence type Cys X ₂ Cys X ₉ Cys X ₂ Cys ou Cys X ₂ Cys X ₆ His X ₂ His			
Bactéries	ARNt synthétases	1	Métabolisme des acides nucléiques

Liste des facteurs nucléaires de transcription possédant des doigts de zinc et classés selon la nature des complexes formés avec le zinc et créant un doigt de zinc (cys = cystéine, His = histidine, X = nombre d'acides

aminés séparant les cystéines ou histidines). Ainsi les facteurs possédant 4 cystéines complexant le zinc s'écrivent : Cys(X)n Cys (X)n Cys (Xn) Cys (X)n (d'après Helbecque).

I.3.5 Certains oligo-éléments participent à des fonctions de défense de l'organisme

Un certain nombre d'oligo-éléments (fer, zinc, sélénium) participent à la défense immunitaire. Leur mécanisme d'action peut s'expliquer par des enzymes mais aussi par des molécules jouant un rôle dans l'expression, la transformation des cellules lymphoïdes grâce à des récepteurs membranaires.

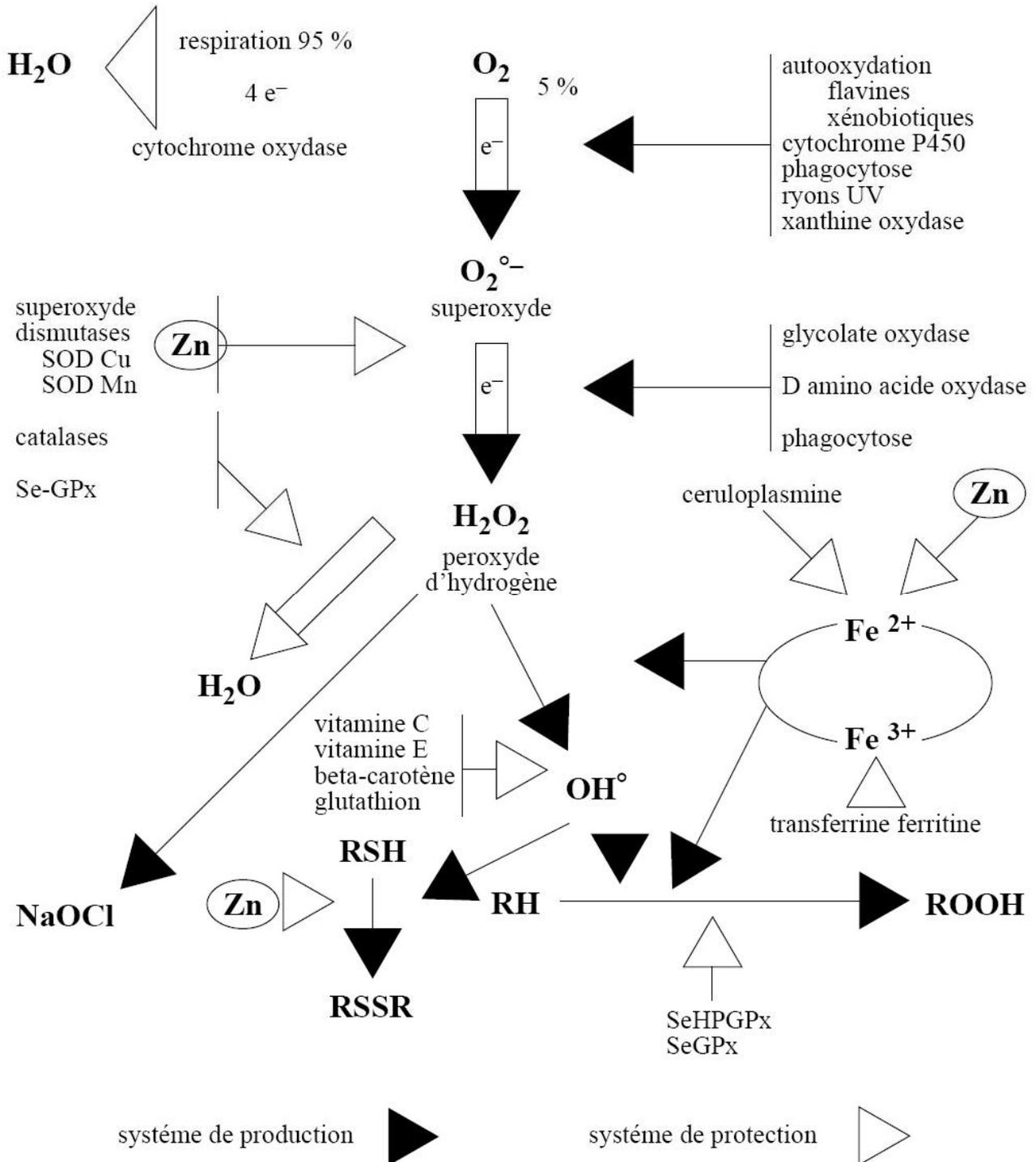
Des molécules comme la transferrine ou la thymuline jouent de tels rôles en liaison avec des oligo-éléments. La thymuline, hormone découverte par Bach, ne devient active que si elle est complexée par du zinc, ce qui induit un changement de structure spatiale de ce nonapeptide, lui permettant alors de faciliter la prolifération des lymphocytes.

Les oligo-éléments participent aussi à la lutte contre les radicaux libres de l'oxygène, conséquence parfois heureuse, parfois toxique de la vie aérobie. Depuis leur passage à la vie aérobie, les êtres vivants ont appris non seulement à vivre avec l'oxygène, mais surtout à l'utiliser sous toutes ses formes y compris ses espèces radicalaires, notamment comme moyen de défense antibactérien. Toutefois il s'agit de formes chimiques extrêmement réactives, donc potentiellement dangereuses. Les principaux mécanismes permettant de faire passer l'oxygène à l'état radicalaire (oxygène singulet, anion superoxyde, radical hydroxyl) par une ou plusieurs réductions monovalentes sont : l'activation de cellules (macrophages, monocytes, polynucléaires, cellules endothéliales), la présence dans un tissu de traces de fer ou d'un métal toxique (nickel, plomb, arsenic) non lié aux protéines, l'auto-oxydation ou l'oxydation par le cytochrome P 450 de composés organiques xénobiotiques (herbicides, médicaments...) ou endogènes (catécholamines), l'effet des rayonnements ultraviolets ou ionisants (rayons X, gamma), le fonctionnement anormal de la chaîne respiratoire mitochondriale...

Il est actuellement établi que les radicaux libres oxygénés sont impliqués dans les phénomènes de cytotoxicité et de mutagenèse, entrant en jeu au niveau cutané dans les processus d'héliodermie et de carcinogenèse, au niveau cérébral dans la maladie de Parkinson et d'Alzheimer, au niveau circulatoire dans l'athérome et les lésions post-ischémiques, dans l'insuffisance pulmonaire, l'inflammation, la cataracte et de nombreuses autres maladies liées au vieillissement. Les cibles biologiques de l'agression radicalaire sont nombreuses (protéines, ADN, membranes, lipoprotéines...) et diversement atteintes. Pour maintenir leur intégrité, les cellules sont pourvues de molécules, telles certaines vitamines (C, E, carotènes) capables de piéger et d'inactiver les radicaux libres (piégeurs dits « scavengers ») et de systèmes enzymatiques antiradicalaires (*figure 4*) comprenant les superoxydes dismutases à cuivre et zinc, ou à manganèse, les catalases, les glutathions peroxydases sélénodépendantes. Toutes ces enzymes utilisent des cofacteurs oligo-

éléments, cuivre, zinc, manganèse, sélénium qui sont donc appelés oligo-éléments antioxydants.

Figure 4 : Systèmes de production, ou de protection contre les radicaux libres de l'oxygène



Les êtres vivants disposent ainsi, en partie grâce aux oligo-éléments, de moyens efficaces pour protéger leurs cellules, de systèmes de limitation de la production des radicaux

oxygénés à un niveau raisonnable dans certains tissus, mais aussi de mécanismes de réparation et d'adaptation rapide face à une surproduction endogène ou exogène brutale, appelée choc oxydant.

I.3.6 Certains oligo-éléments jouent un rôle structural

Bien qu'étant présents à l'état de trace, ils peuvent renforcer la solidité de certains tissus : le Fluor en remplaçant un hydroxyl dans l'hydroxyapatite des os et des dents, le Silicium en reliant les fibres de collagène à celles de mucopolysaccharides des tissus conjonctifs.

Le rôle des oligo-éléments s'exerce donc de façon variée sur des mécanismes fondamentaux (enzymes, hormones, mécanismes de défense...), qui deviendront défailants en cas d'apports insuffisants en ces nutriments.

II METABOLISME ET PHYSIOLOGIE DES OLIGO-ELEMENTS

Comme le rôle biologique, le métabolisme des éléments traces est régi par leur liaison aux protéines. L'homéostasie des oligo-éléments, c'est-à-dire la régulation de leur teneur dans l'organisme, est régie par des phénomènes d'induction de ces métalloprotéines.=

A la lumière des connaissances plus ou moins définitives acquises dans les destinées métaboliques de certains éléments, nous avons tenté de symboliser de façon synthétique et schématique ce qu'il est possible d'envisager comme les différentes étapes du métabolisme d'un oligo-élément.

II.1 L'ABSORPTION

L'absorption : sa complexité relève de formes chimiques différentes sous lesquelles le métal est apporté par l'alimentation, sels minéraux, complexes organiques (métalloprotéines, organométalliques, acides aminés, vitamines, phytoptes...).

Les mécanismes impliqués vont donc varier selon la forme du métal et relèvent soit de la diffusion simple qui est un mécanisme peu efficace, soit d'un transport actif ou passif par transporteur protéique ou par un transporteur de molécules organiques, le métal étant complexé (Cu et histidine) ou substitué (Se et méthionine) à des acides aminés ou des vitamines, il est alors absorbé sur un « hôte vecteur » tel un parasite, soit enfin d'un stockage dans la cellule intestinale permettant souvent par des protéines peu spécifiques telles les métallothionéines une fixation sur le lieu même d'absorption en cas d'apport rapide ou une élimination par desquamation en cas d'apports toxiques.

II.2 LE TRANSPORT SANGUIN

Le transport sanguin : à de rares exceptions près on ne retrouve jamais les oligo-éléments sous forme d'ions libres mais liés à divers types de transporteurs :

- des petites molécules (acides aminés, vitamines) avec lesquels ils forment des complexes ;
- des protéines non spécifiques telle l'albumine qui grâce à ses sites de fixation peut non seulement transporter des acides gras libres, la bilirubine etc., des médicaments mais aussi de nombreux métaux ;
- des protéines spécifiques telles les transferrine, transcobalamine, nickeloplasmine, transmanganine.

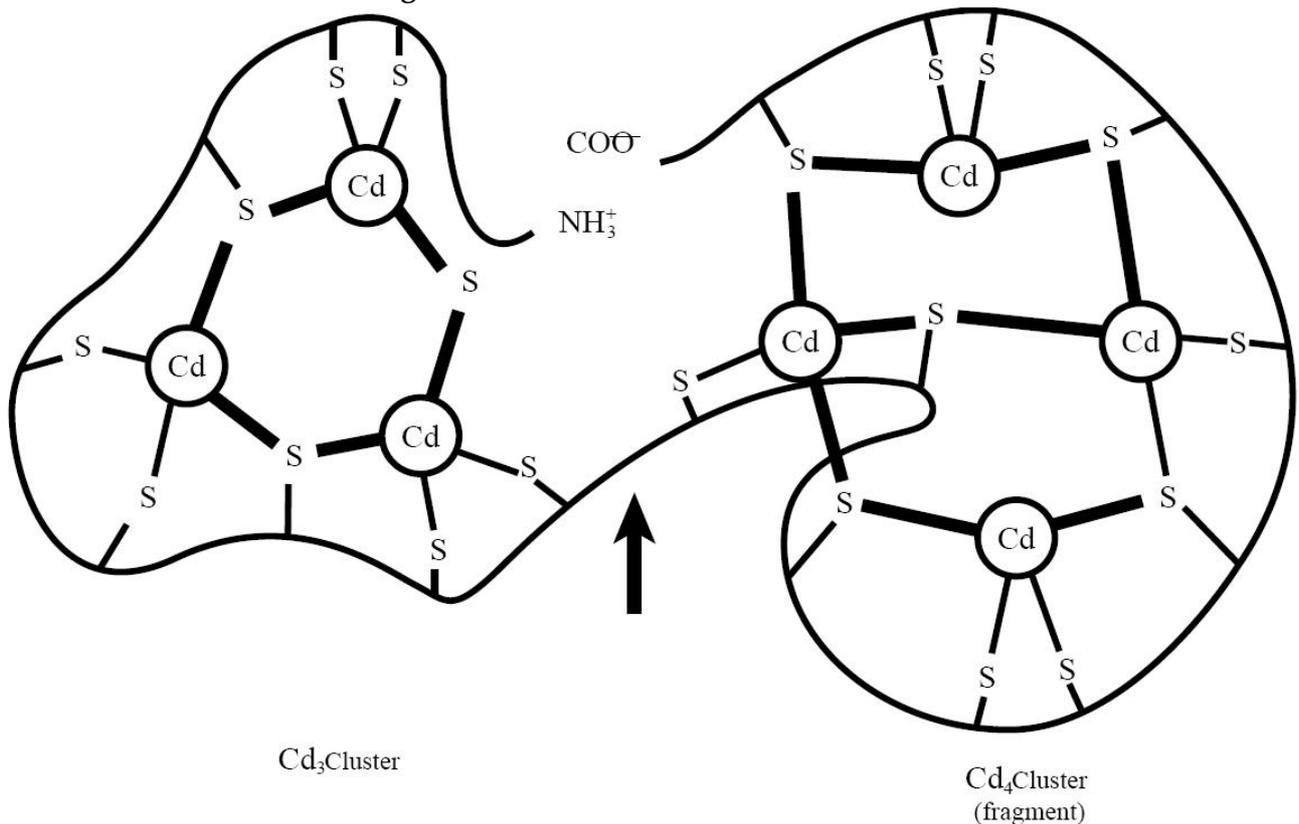
Il faut toutefois être très rigoureux dans la définition d'un transporteur métallique ; en effet cette notion ne signifie pas simplement l'existence d'une métalloprotéine dans le plasma, mais exige que cette protéine soit susceptible de capter aisément le métal d'un endroit de l'organisme pour le transporter à un autre et le céder à ce tissu. Ainsi la céruloplasmine semble plus, à l'heure actuelle, devoir être considérée comme une enzyme sérique oxydant le fer ou les amines biogènes du plasma que comme le transporteur actif du cuivre absorbé lors de la digestion, rôle qui doit être dévolu aux acides aminés et à la sérum albumine.

II.3 LE STOCKAGE

Le stockage : s'il est le plus souvent hépatique, il est aussi possible dans d'autres tissus ; ici encore une certaine prudence s'impose pour définir sans ambiguïté la forme de stockage. Il faut confronter les estimations de la teneur des tissus en métaux qui ne sont que des éléments statiques aux mesures dynamiques réalisées à l'aide d'isotopes radioactifs permettant de mieux apprécier le turn-over de l'élément. En effet les tissus les plus riches peuvent contenir le métal sous une forme métaboliquement non utilisable, ce qui est souvent le cas du tissu osseux.

Dans les tissus, le métal peut aussi se fixer sur des protéines dites de stockage, soit spécifiques comme la ferritine, soit non spécifiques comme les métallothionéines qui par leurs nombreux groupes thiols (elles contiennent 50 % de cystéine) retiennent de nombreux métaux (cuivre, zinc, manganèse, cadmium, plomb ou mercure), voir *figure 5*.

Figure 5 : Structure des métallothionéines



Structure des métallothionéines (dans le cas de la molécule représentée les groupements thiols des cystéines sont saturés par des atomes de cadmium).

La lyse des cellules contenant les protéines de stockage explique l'augmentation plasmatique de certains oligo-éléments dans des syndromes dits de cytolyse.

II.4 L'UTILISATION TISSULAIRE

L'utilisation tissulaire : dans les tissus, les métaux ont diverses destinées. Ils peuvent être mis en réserve par incorporation ici encore dans des protéines de stockage ; mais la remarque déjà faite à propos du cuivre doit inciter à une certaine prudence, car de nombreuses cuproprotéines tissulaires se sont ultérieurement avérées en effet être des enzymes : la superoxyde dismutase en est un exemple.

Ils peuvent être métabolisés, oxydés ou réduits sous l'influence d'enzymes spécifiques, c'est le cas du cobalt, ou être méthylés comme le sélénium, le cobalt, le mercure, l'arsenic ; cette méthylation implique comme coenzyme la vitamine B12 méthylée et peut aboutir soit à des dérivés volatils aisément éliminés, soit à des dérivés toxiques.

Ils peuvent enfin être incorporés dans des enzymes : ce qui est nous l'avons vu, leur rôle majeur.

II.5 L'EXCRETION

L'excrétion : bien que de nombreux tissus puissent participer à l'excrétion des métaux (le poumon pour les méthyl-métaux, la peau par la sueur), l'essentiel du rôle excrétoire reste l'apanage du rein et de la bile.

- Éléments à excrétion essentiellement biliaire : Cu, Fe, Mn, Ni, Sr, V
- Éléments à excrétion essentiellement urinaire : Cr, CO, Se, Mo
- Éléments à excrétion possible par la sueur : Cr, Cu, Zn, Se, Sr

La majorité des oligo-éléments a une excrétion biliaire et possède un cycle entéro-hépatique, les éléments sécrétés par les sécrétions biliaires, intestinales, pancréatiques, très riches en zinc, cuivre, manganèse seront en grande partie réabsorbés dans le duodénum. Cette physiologie particulière complique l'interprétation des études de biodisponibilité des oligo-éléments. Les perturbations de la sphère digestive seront de plus des causes de carences importantes en perturbant ces mécanismes de réabsorption, fistules intestinales, syndromes inflammatoires, pancréatites...

L'élimination urinaire est elle, prépondérante pour les métaux éliminés sous forme « séquestrée » tel le cobalt dans la vitamine B 12 ou sous forme anionique tel le molybdate.

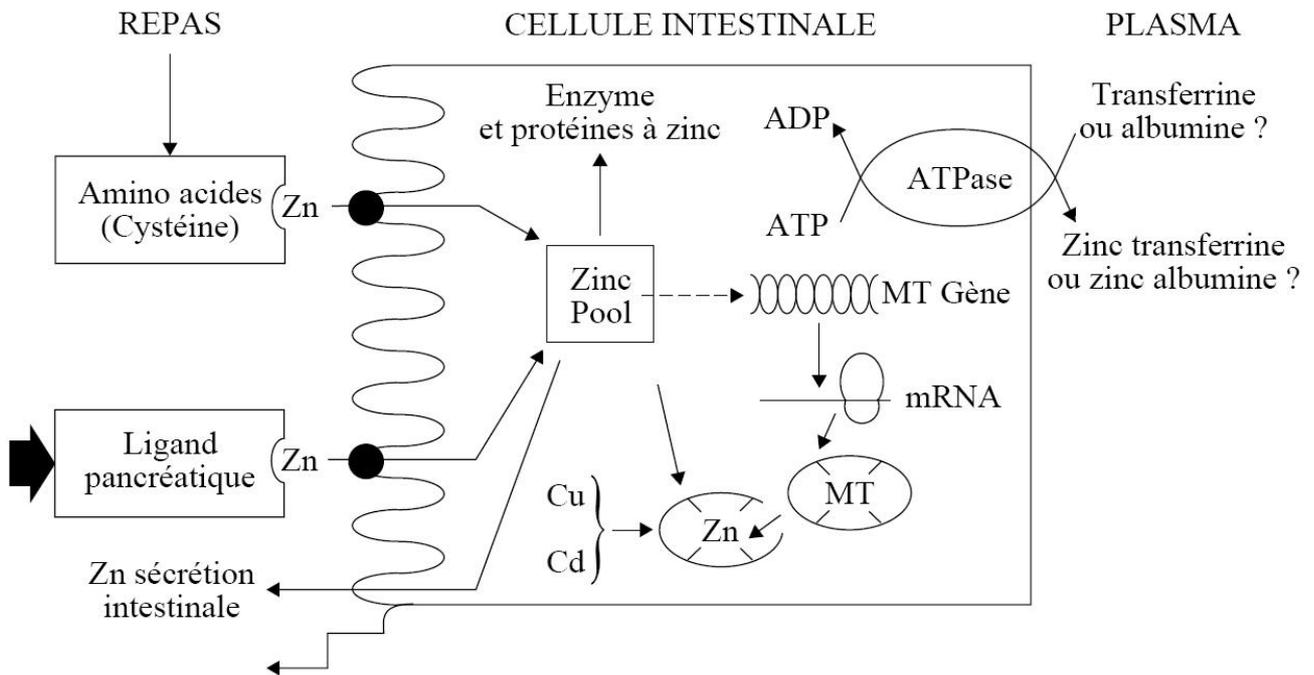
II.6 L'HOMEOSTASIE DES METAUX

L'homéostasie des métaux est assurée par la régulation de leur taux d'absorption intestinale, ou par les régulations de leur taux d'excrétion biliaire ou urinaire. Il existe pour certains métaux une influence hormonale, ce qui explique l'existence des cycles nyctéméraux.

Cette régulation se fait par l'induction des protéines de stockage intra cellulaires telles les métallothionéines. Si nous prenons l'exemple de la régulation du métabolisme du zinc, nous observons que la régulation de l'absorption se fait dans la cellule intestinale selon le schéma de la *figure 6*. Un excès de zinc a un effet inducteur sur le gène des métallothionéines augmentant la teneur intra cellulaire en ces protéines. Ces protéines fixent alors le zinc en excès dans la cellule, l'empêchant de la traverser rapidement pour gagner le plasma sanguin. Comme les cellules intestinales constituent un épithélium à multiplication rapide et desquamant rapidement, le zinc en excès fixé aux métallo-thionéines sera éliminé dans les selles avec les cellules desquamées empêchant l'absorption d'un excès. Inversement en cas d'apport alimentaire pauvre en zinc la cellule intestinale ne contient que très peu de métallothionéines et le zinc traverse très vite la cellule et passe dans le sang. Le schéma de mécanisme est reproduit en *figure 6*. Ce mécanisme conditionne le rendement d'absorption du zinc à la richesse des aliments. Par contre, il pourra se dégrader dans des situations comme le vieillissement entraînant une moins bonne absorption du zinc. De plus les métallothionéines n'étant pas très spécifiques mais pouvant aussi fixer des métaux toxiques

(cadmium, mercure) ou utiles (cuivre), un apport excessif de zinc entraînera une augmentation de synthèse des métallothionéines, donc une fixation accrue de ces autres métaux dans l'entérocyte, et une moins bonne absorption. Ce phénomène d'interaction sera observé dans les suppléments prolongés par des doses élevées de zinc, pouvant être responsable d'anémie par carence en cuivre.

Figure 6 : Régulation du métabolisme du zinc au sein de l'hépatocyte



La plupart des oligo-éléments possède des mécanismes homéostatiques basés sur l'induction de protéines de stockage plus ou moins spécifiques, démontrant que ces éléments loins d'être de simples contaminants, disposent dans notre génome de mécanismes sophistiqués régulant leur métabolisme. Des dérèglements génétiques existent d'ailleurs dans des maladies héréditaires du métabolisme du cuivre, du zinc ou du fer et aboutissent à des symptômes cliniques caractéristiques prouvant leur nécessité pour l'homme.

III ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

- Bach J.F., Pléau J.M., Savino W., Laussac J.M., Cung M.T., Lefrancier P., Dardenne M. : The role of zinc in the biological activity of thymulin, a thymic metalloprotein hormone. In : Current Topics in Nutrition and Disease, 1988, 18, 319-328.
- Chappuis P. : Les oligo-éléments en médecine et biologie, 1991, édité par Lavoisier, Paris.
- Combs G., Combs S. : The role of selenium in nutrition, 1986, édité par Acad. Press, N.Y.
- Cotzias G.C. : Importance of trace substances in experimental health, as exemplified by manganese, Proc. First. Conf. Trace Subst. Env. Health., 1967, 5-19, Columbia éd.
- Favier A. : Métabolisme du cuivre 10359 C 10 et métabolisme du zinc (10359 D 10), Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 1990, édité par Éditions Techniques, Paris.
- Favier A. : The role of zinc in reproduction : hormonal mechanisms. Hormonal effects of zinc on growth in children, Biological Trace Element Research, 1992, 32, 363-398.
- Favier A., Maljournal B. : Données récentes sur la biochimie de certains oligo-éléments. In : Problèmes Actuels de Biochimie Appliquée. 1980, 11e série, 1-74, édité par Masson, Paris.
- Helbecque N., Henichart J.P. : Les doigts à zinc, éléments de reconnaissance de l'ADN. Médecine Science, 1988, 4, 624-628.
- Horovitz C.T. : Is the major part of the periodic system really inessential for life. A. Trace Elem. Electr. Health Dis., 1988, 2, 135-144.
- Mertz W. : Trace elements in human and animal nutrition, 1986, édité par Academic Press, New-York.
- Miller J. Mc Lachlan A.D., Klug A. : Repetitive zinc binding domains in the protein transcription factor III A from *Xenopus* oocytes, *Embo J.* 1985, 4, 1609-1614.
- Sigel H. : Zinc and its role in biology and medicine, metal ions in biological systems volume 15, 1983, édité par Marcel Dekker, New York.
- Sultan C., Lobaccaro. : Génétique moléculaire des syndromes d'insensibilité aux androgènes. *Med. Sciences* 1991, 7 ; 697-704.

- Xue-Cun C., Tai-An Y., Jin-Sheng H., Qiu-Yan M., Zhi-Min H., Li-Xiang L. : 1985, Am. J. Clin. Nutr., 42 ; 694-700.
- Yu S.Y., Zhu Y., Li W., Huang Q., Huang C., Zhang Q., Hou C. : A preliminary report on the intervention trials of primary liver cancer in high risk populations with nutritional supplementation of selenium in China. Biol. Trace el. res., 1991, 29 ; 289-294.