
Les oligoéléments

Dr. BENZAAD.S

Maitre Assistante en Biochimie

Objectifs du cours :

- Définir les oligoéléments.
- Généralités sur les oligoéléments
- Enumérer les principales caractéristiques des oligoéléments suivants : le Fer, le Cuivre, le Zinc, l'Iode, le Fluor, le Manganèse, le Silicium et le Sélénium.

I. Introduction :

Le corps humain contient tous les minéraux et les oligo-éléments existant dans la nature. Les besoins peuvent être de l'ordre du gramme, du milligramme (minéraux), ou de l'ordre du microgramme (oligo-éléments).

II. Définition des oligoéléments :

Le terme oligoélément désigne des matériaux présents en faible quantité dans l'organisme (oligos=peu); Apportés par l'alimentation et indispensables au bon fonctionnement de l'organisme.

Oligoéléments indispensable à la vie selon l'OMS : ils sont ont au nombre de 14 :

Fer, cuivre, iode, zinc, fluor, cobalt, Manganèse, molybdène, sélénium, chrome, vanadium, étain nickel et silicium.

III. Toxicité des oligoéléments :

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.
- ✓ Les oligo-éléments essentiels à faible risque de carence (non prouvée chez l'homme) : Manganèse, Silicium, Vanadium, Nickel, Étain.

IV. Rôle des oligoéléments :

1) La liaison métal-protéine ex : Zn, fer, Cu...qui se lie le plus souvent avec l'albumine, mais aussi avec d'autres protéines spécifiques de l'oligoélément considéré.

2) Cofacteurs d'enzymes : il se comporte alors comme un cofacteur indispensable à l'activité enzymatique exemple : l'anhydrase carbonique dont le cofacteur est le Zn. plus de 200 enzymes pour le seul atome de zinc.

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.

4) Ou participent à l'expression des signaux hormonaux :

- Peuvent participer comme cofacteurs d'enzyme à la synthèse de molécules hormonales.
- participent directement à la structure moléculaire de l'hormone comme l'iode dans les hormones thyroïdiennes pour lui donner sa forme active.
- peuvent agir aussi au niveau du récepteur hormonal soit en facilitant, soit en inhibant la fixation de l'hormone sur son récepteur membranaire.
- Certains oligoéléments peuvent moduler l'expression des gènes codant pour des hormones comme le Zinc

5) participent à des fonctions de défense de l'organisme :

Principalement dans la lutte contre les radicaux libres de l'oxygène.

Des systèmes enzymatiques antiradicalaires *comprenant les superoxydes dismutases* à cuivre et zinc, ou à manganèse, les catalases, les glutathions peroxydase sélénodépendantes.

Les oligoéléments

Toutes ces enzymes utilisent des cofacteurs oligoéléments, cuivre, zinc, manganèse, sélénium qui sont donc appelés **oligo-éléments antioxydants**.

6) Peuvent Jouer 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 OH 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.

V. Métabolisme et physiologie des oligoéléments :

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.

1) Absorption :

Par diffusion simple qui est un mécanisme peu efficace ou bien par un transport actif ou passif via un transporteur protéique ou un transporteur de molécules organiques ; le métal étant complexé (Cu et histidine) ou substitué (Se et méthionine) à des acides aminés ou des vitamines,

2) Transport sanguin des oligoéléments :

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.

3) Stockage : le plus souvent hépatique

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)

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

4) L'utilisation cellulaire : les métaux ont diverses destinées :

- Peuvent être utilisés ou stockés au niveau cellulaire (protéines de stockage)
- peuvent être métabolisés, oxydés ou réduits sous l'influence d'enzymes spécifiques.
- Ou bien incorporés dans des enzymes.

Les oligoéléments

5) l'excrétion : on distingue :

Des éléments à excrétion essentiellement biliaire : Cu, Fe, Mn, Ni, Sr, V

Des éléments à excrétion essentiellement urinaire : Cr, CO, Se, Mo

Des éléments à excrétion possible par la sueur : Cr, Cu, Zn, Se, Sr

VI. Pathologies liés aux oligoéléments :

Une carence ou bien un excès en certains oligoéléments causent des pathologies.

Une erreur héréditaire (mutation génétique) touchant un gène codant pour une protéine du métabolisme de l'oligoélément régie une pathologie dont la gravité est en fonction du rôle biologique de la protéine mutée exemple : une mutation qui touche la protéine ATP7B donne la maladie de Wilson.

VII. Principales caractéristiques de certains oligoéléments :

VII.1. Le Fer :

1) Fonctions biologiques du fer :

Le fer est élément paradoxal ; d'un côté, il est toxique parce que son métabolisme libère des radicaux libres. D'un autre côté, il est indispensable la vie en assurant plusieurs fonctions cellulaires :

-Respiration : Transport de l'O₂

-Synthèse de l'ADN

-Synthèse de l'hème

-Métabolisme des xénobiotiques...

Le Fer existe dans l'organisme sous deux formes : fer ferreux Fe²⁺ et fer ferrique Fe³⁺ (peu soluble au pH physiologique).

2) Sources et besoins en Fer :

Sources alimentaires :

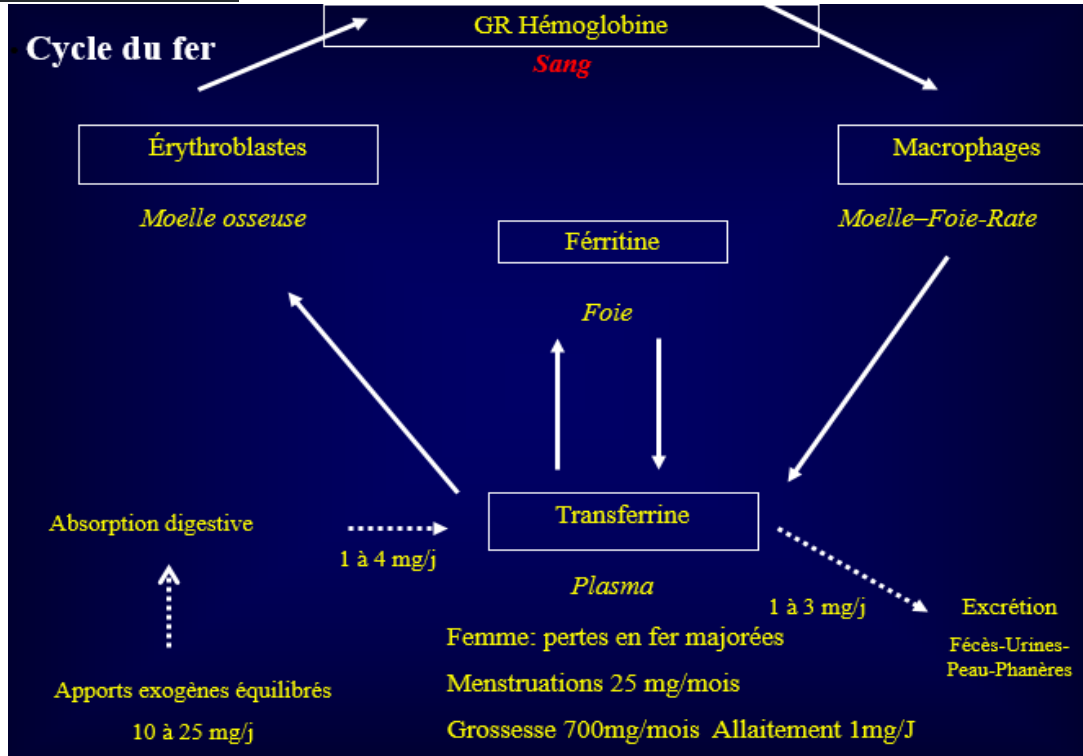
ALIMENTS	TENEUR EN FER mg/100 g	ALIMENTS	TENEUR EN FER Mg/100 g
Sucre	0	Ananas	0,4
Pain blanc	0,4 - 0,8	Avocat	1,4
Blé (farine)	2,2 - 3,6	Fraise	0,7
Maïs (farine)	3,0 - 3,4	Orange	0,1
Riz brun	0,5 - 2,0	Raisin	0,8 - 2,1
Riz blanc poli	0,3 - 2,0	Viande de bœuf	2,9 - 5,6
Pomme de terre	0,8 - 1,1	Cœur de bœuf	4,0
Haricot	1,4 - 9,6	Viande de porc	1,5 - 2,3
Lentille	7,0	Poulet	1,1 - 2,0
Pois chiche	11,2	Foie-abats	8,0 - 18,0
Soja (farine)	6,0	Œuf de poule	2,0 - 2,6
Carotte	0,7	Huître	6,0 - 7,0
Epinards	1,7 - 4,4	Brochet	0,8
Laitue	1,0	Dorade	1,4
Tomate	0,6	Maquereau	1,2
		Sardine	1,3
		Sole	0,4
		Lait de vache	0,03 - 0,05
		Lait maternel	0,07 - 0,15
		Beurre	0,2
		Chocolat	1,6 - 2,4
		Vin	5,0 - 25,0

Besoins en fer :

Les besoins en fer pour un adulte sain sont de 1 à 2 mg pour un homme et de 2 à 4 mg pour une femme (6 mg pendant la grossesse).

Les apports varient en fonction du sexe, de l'âge et du statut physiologique. Les apports nutritionnels conseillés sont de 9 mg par jour pour les hommes et les femmes allaitantes et ménopausées, de 16 mg pour les femmes réglées et de 25 mg pour les femmes enceintes.

3) Homéostasie du Fer :



- Le corps adulte renferme 4 à 5g de fer total : Homme 50mg/kg, Femme 35 mg/kg
- 1 L sang = 500 mg fer
- Le Fer de réserve est estimé à 1200 mg pour l'homme et à 600 mg pour la femme.

4) Carence en Fer :

La carence en fer, appelée carence martiale, se manifeste au début par les atteintes des muqueuses buccales et œsophagiennes.

La fatigue, les céphalées, les vertiges et la pâleur de la peau et des conjonctives signent **l'anémie**, qui apparaît lorsque les réserves en fer sont épuisées (taux de ferritine abaissé) : l'anémie est dite microcytaire car les globules rouges sont de petite taille et leur teneur en hémoglobine est réduite, ce qui diminue la fourniture d'oxygène aux tissus.

Chez l'enfant, elle peut se manifester par un retard de croissance ou des troubles du comportement.

Les carences apparaissent dans quatre situations :

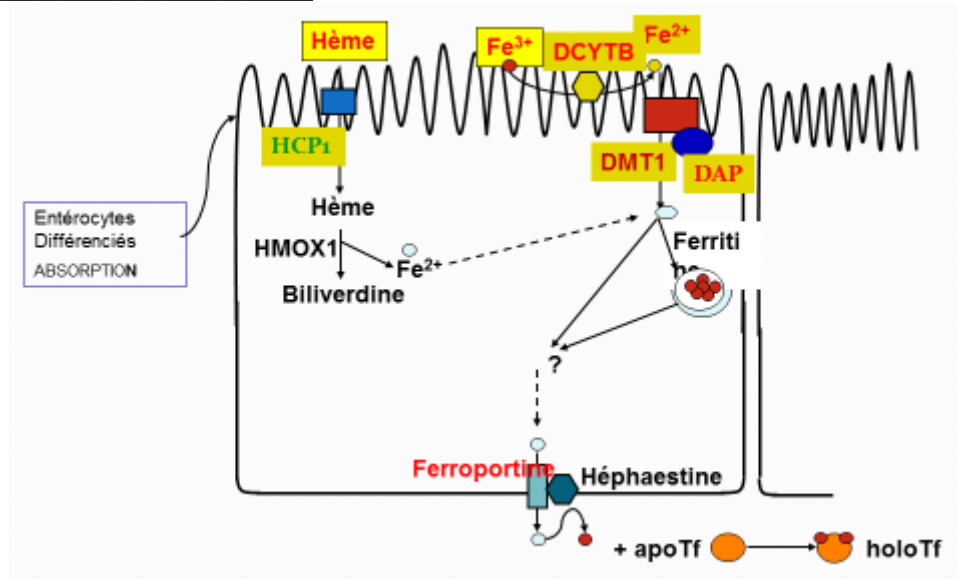
- Apport insuffisant (cas des nourrissons)
- Pertes excessives (par saignements gynécologiques ou digestifs)
- Besoins accrus non couverts (grossesse)
- Malabsorption intestinale.

Les oligoéléments

5) Toxicité du Fer :

- L'excès en fer se traduit par **l'hémochromatose** : Une maladie génétique suite à une mutation au niveau des transporteurs membranaires du fer ce qui conduit à une **absorption excessive** du fer alimentaire au niveau du duodénum. Cette hyperabsorption entraîne une accumulation progressive de fer dans l'organisme.
- Non traitée, l'hémochromatose évolue insidieusement, et risque de provoquer des atteintes graves (cirrhose, cancer du foie, insuffisance cardiaque...) susceptibles d'entraîner une mort prématurée.
- Elle se traite par des saignées répétées.

6) Absorption intestinale du Fer :



Mécanisme :

- Le fer apport par l'alimentation est majoritairement sous forme de Fe^{3+} ; solubilisé dans l'estomac sous forme de chlorure ferrique puis absorbé au niveau intestinale (duodénum) après sa réduction en fer ferreux grâce à une Ferriréductase membranaire des entérocytes Dcytb (Duodenal cytochrome b).
- ensuite le Fe^{2+} traverse la bordure en brosse intestinale après fixation sur des récepteurs DMT1 (Divalent Metal Transporter 1) qui est associé à une DAP (DMT1 Associated Protein).
- une fois dans la cellule, le Fe^{2+} en fonction des besoins de l'organisme :
 - Soit il se lie à l'apoferritine pour former la ferritine (forme de stockage mobilisable)
 - Soit il est pris en charge par la ferroportine (pole basale) le Fe^{2+} est oxydé en Fe^{3+} par l'Héphaestine (oxydase Cu-dépendante) puis il passe dans le plasma pour être pris en charge par la transferrine (transport plasmatique du Fer)
- HCP1 (Heme Carrier Protein 1) assure le transport du fer hémique vers l'entérocyte.

7) Pathologies du Fer :

- Anémies par carences martiales
- Anémies par carence fonctionnelle de fer
- Surcharges en fer primaires
- Surcharges en fer secondaires

Les oligoéléments

7.1) Anémies par carences martiales :

Définition de l'anémie : elle se définit par une baisse du taux de l'hémoglobine par rapport aux valeurs physiologiques suivantes :

Hb:

- ✓ **Homme : 13-18 g/dl**
- ✓ **Femme : 12-16 g/dl**
- ✓ **Femme enceinte (début 2^o tr): 10.5-14 g/dl**
- ✓ **Enfant > 2 ans: 11.5-17 g/dl**
- ✓ **Nouveau né: 14-20 g/dl**

Signes cliniques de l'anémie :

1. La pâleur:
2. La symptomatologie fonctionnelle anoxique

Généralisée
Cutanéomuqueuse
(unguéale & conjonctives)

Signes fonctionnels

Asthénie
Dyspnée
Vertiges, céphalées
Tachycardie

❖ Etiologie

Mécanisme carenciel	Causes
Perte digestive haute	Oesophagite ulcérée Ulcère Gastro-duodéal, gastrite ...
Perte digestive basse	Tumeur grêle, colique, rectum. Angiodysplasie colique, hémorroïdes
Parasitose intestinale	Ankylostomiase
Saignements gynécologiques, obstétricaux.	Fibrome, stérilet... Grossesses rapprochées
Malabsorption	Maladie Coeliaque, gastrectomie (Fe ⁺⁺ non transformé en Fe ⁺⁺⁺), Géophagie
Manque d'apport	Régime lacté exclusif trop long du nouveau-né, Végétarien strict, anorexie mentale
Perte de Fer urinaire	Hémolyse chronique
Psychiatrie	Asthénie de Ferjol
Autres	Dons du sang itératifs

La carence martiale évolue en 3 stades.

D'abord une déplétion en fer de réserve (effondrement de la ferritine,) sans retentissement sur l'érythropoïèse.

Puis baisse des indices hématimétriques (VGM et CCMH) et baisse de la sidérémie à ce stade apparaît une élévation de la transferrine.

Le troisième stade : chute du taux d'Hb avec anémie arégénérative.

7.2) Anémie inflammatoire : carence fonctionnelle en fer

Fer sérique ↓, transferrine N ou ↓, CFT ↓, ferritine ↑ = anémie inflammatoire

- VS, fibrinogène, CRP, orosomucoïde augmentés
- hyperplaquettose
- Les étiologies :
 - infections,
 - maladies inflammatoires : PR, lupus, maladie de Horton
 - les affections malignes : cancers, maladie de Hodgkin, ...

7.3) Hypersidérémie :

En raison de l'absence de mécanismes d'excrétion du fer, toute absorption supérieure aux besoins risque d'engendrer une surcharge ferrique (Hypersidérémie = surcharge = hémochromatose).

Différentes causes de surcharge en fer :

Hémochromatoses génétiques ou primitives (tableau 2)

- Mutations de HFE (> 95%)
- Mutations d'autres gènes (exceptionnelles)

Surcharges en fer secondaires

- Transfusionnelles : thalassémie, anémie sidéroblastique
- Surcharge alimentaire
- Maladie hépatique chronique
 - hépatite C ou B
 - hépatopathie alcoolique
 - porphyrie cutanée tardive
 - stéatose hépatique

Causes diverses

- Hémosidérose africaine (alimentaire)
- Acéruleoplasminémie
- Atransferrinémie congénitale

Définition de l'hémochromatose :

L'hémochromatose primitive ou héréditaire est une maladie génétique conduisant à une surcharge en fer. touchant le gène HFE.

L'hémochromatose héréditaire ou primitive doit être distinguée des nombreuses autres causes de surcharge en fer.

C'est la plus fréquente des maladies héréditaires, 1 pour 300

- sujets d'origine nord européenne
- maladie autosomique récessive
- responsable d'une accumulation progressive de fer dans les tissus +++ : foie, pancréas, cœur

Mécanisme : hyper absorption intestinale du fer alimentaire ce qui provoque une **dysrégulation du métabolisme du fer.**

Tableau clinique de l'hémochromatose :

- a) Mélanodermie : C'est le signe le plus fréquent..
- b) Hépatomégalie : surtout en cas de cirrhose
- c) Diabète insulino-dépendant.

Les oligoéléments

La triade classique (mais tardive) mélanodermie-diabète-hépatomégalie doit faire évoquer l'hémochromatose.

d) Déficit génital : hypogonadisme

e) Autres complications : Ostéo-articulaires , Atteinte cardiaque...

Schéma d'évolution de la maladie en 3 phases :

-phase latente clinique et biologique (15-20 ans)

-phase d'apparition d'anomalies biologiques: (de la 2^{ème} la 5^{ème} décennie)

- . ↗ fer sérique
- . ↗ coefficient de saturation de la transferrine (CST)
- . ↗ progressive et lente de la ferritine
- . ↗ ALAT < 3 fois la limite supérieur NI

-phase d'expression clinique : 40 ans

Traitement de l'hémochromatose :

Traitement d'attaque :

- saignées rapprochées toutes les semaines → ≅ 400 ml
- Faire boire abondamment car :

. risque d'hypovolémie

. risque d'hypotension artérielle

Traitement d'entretien : saignées à vie, mensuelles puis trimestrielles

- **Autres :** - chélateurs du fer exceptionnellement utilisés : **déféroxamine (Desféral®)**

VII.2. Les autres oligoéléments :

Oligo-éléments	Sources	Fonctions	Carences	Excès	Besoins journaliers	
					Homme	Femme
Cuivre	Huîtres, foie, crustacés, cacao, chocolat, fruits oléagineux, céréales complètes, oligosols (ampoules), le fructose favorise son assimilation	Facilite l'absorption du fer des aliments , nécessaire à la construction des tissus conjonctifs et à la croissance osseuse, métabolisme des lipides, action immunitaire, lutte contre les radicaux libres	Chute de l'immunité et anémie, les carences sont rares! altération du goût	Foie et reins lésés en cas de doses trop élevée, trouble digestifs, nausées	2mg	1,5mg
					sportifs (H) 2,6mg/ (F) 2,1mg	
					Mini	Maxi
					0,375mg	3,5mg
Silicium	Céréales complètes (riz, blé), certaines eaux minérales, et en bonne quantité dans la bière. Certaines plantes telles que la prêle ou l'ortie.	Fixe le Ca et le Mg dans l'organisme. Soutient le tissu conjonctif. Défense naturelle de l'organisme.	Non décrit chez l'être humain	Calculs rénaux (silicates). Silicose et/ou tuberculose.	40mg	30mg
					sportif (H) 85mg/ (F) 75mg	
					Mini	Maxi
					18mg	120mg

Les oligoéléments

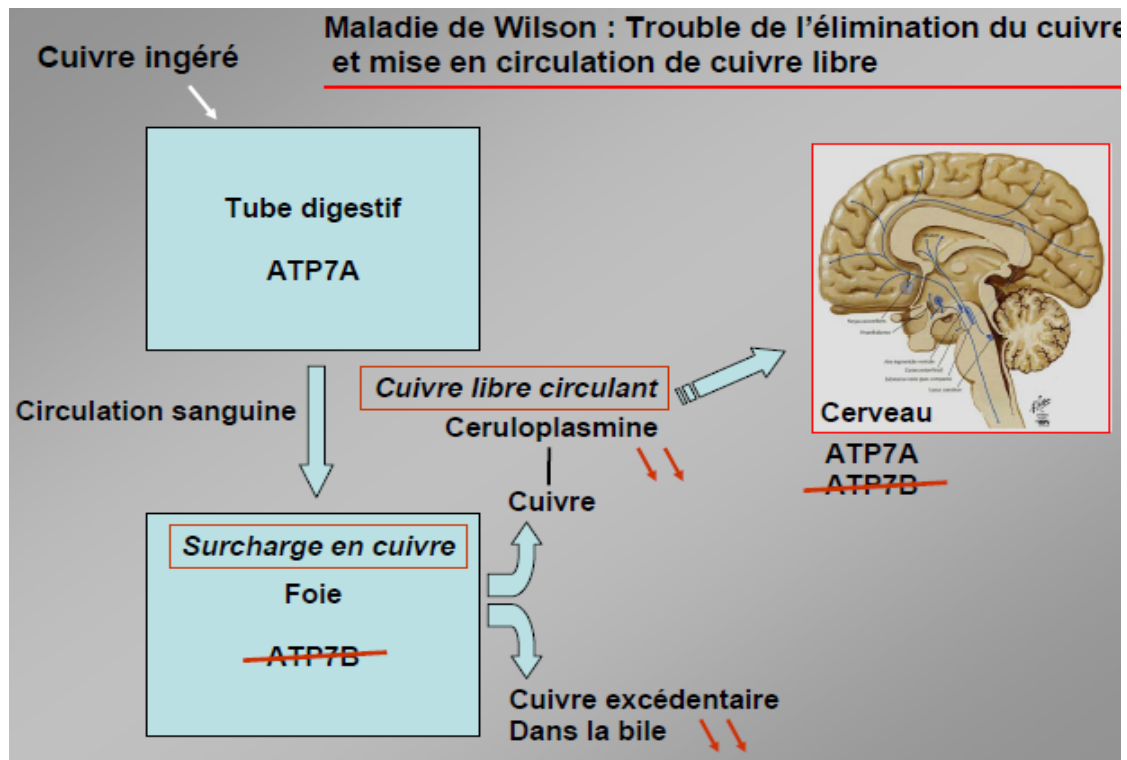
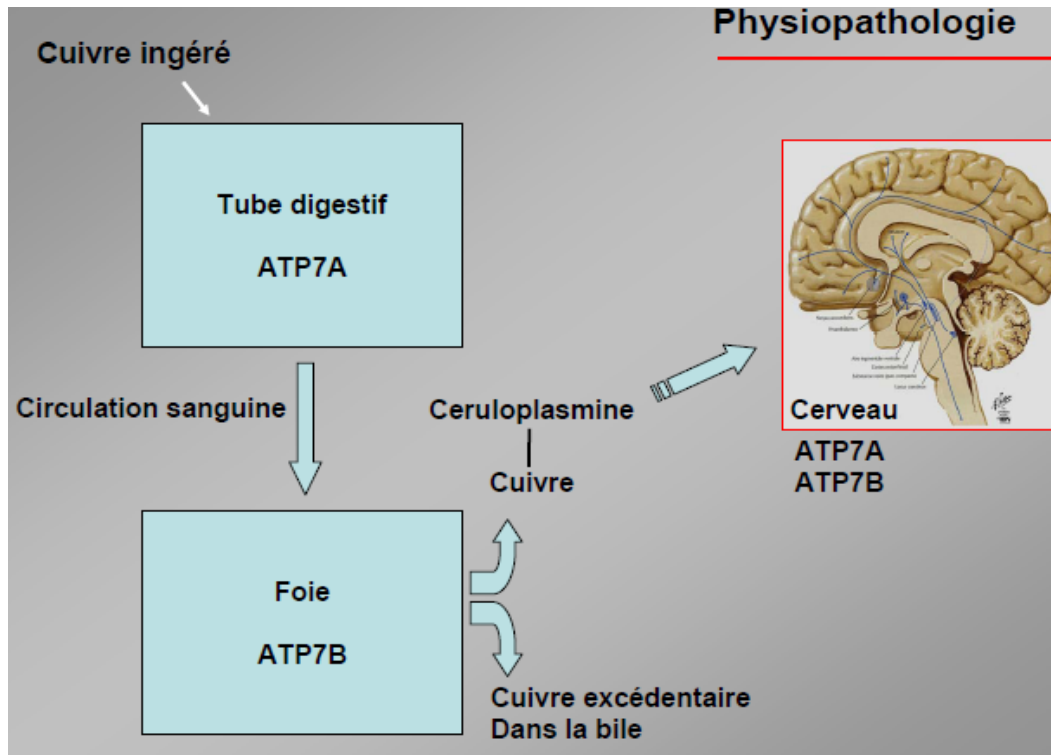
Sélénium	Fruits de mer, poisson, viande (rognon), abats, foie, ail, germe de blé, levure de bière, légumes sec.	Antioxydant lutte contre les radicaux libres, augmente l'immunité	Faiblesse et douleurs musculaire, infection, inflammation, tâches blanche sur les ongles, arthrose	Toxique à haute dose	Homme	Femme
					70 ug	55 ug
					sportif (H) 90ug/ (F) 80ug	
					Mini	Maxi
					10,5ug	150ug
Fluor	Sel fluoré, fruits de mer et poisson, légumes frais, céréales complètes, dentifrice (traces)	Protège des caries dentaires	Caries provoquant tendinites chroniques, claquages, fatigue musculaire	Tâches dentaire, malformation osseuse, trouble des reins	Homme	Femme
					2,5mg	2,5mg
					sportif (H) et (F) 2,5mg	
					Mini	Maxi
					0,375mg	3,75mg
Iode	Crustacés, algues, poisson, fruits de mer, sel de table iodé	Aide à la constitution des hormones fabriqué par la glande thyroïde	Goître, retard mental, réduction de la fertilité, apathie, anomalie du développement	Hyperthyroïde	Homme	Femme
					150mg	150mg
					sportif (H) et (F) 200mg	
					Mini	Maxi
					22,5mg	300mg
Manganèse	Céréales et pain complet (son), fruits oléagineux, légumes verts, légumes sec, tofu, le fructose favorise son assimilation	Participe à l'équilibre de nombreux enzymes, métabolisme des glucides.	Baisse de glycémie, troubles articulaire		Homme	Femme
					1mg	2,5mg
					sportif (H) 1,6mg/ (F) 3,1mg	
					Mini	Maxi
					0,5mg	3,5mg
Zinc	Huîtres, volailles (dinde), germe de blé, céréales complètes, noix, noisettes, poisson, moules, coquille st Jacques, foie de veau, et mouton, soja, le fructose aide à son assimilation	Participe à toutes les étapes métaboliques, cicatrisation, antioxydant, indispensable à la croissance à la reproduction et au système nerveux	Baisse des performances physiques, fatigue, irruption cutanée, inflammation, allergie, renouvellement plus lent des cellules, cicatrisation ralentie, altération du goût	A hautes doses on observe un déficit en cuivre, et une élévation du cholestérol sanguin	Homme	Femme
					12mg	10mg
					sportif (H) 14mg/ (F) 12mg	
					Mini	Maxi
					2,25mg	15mg

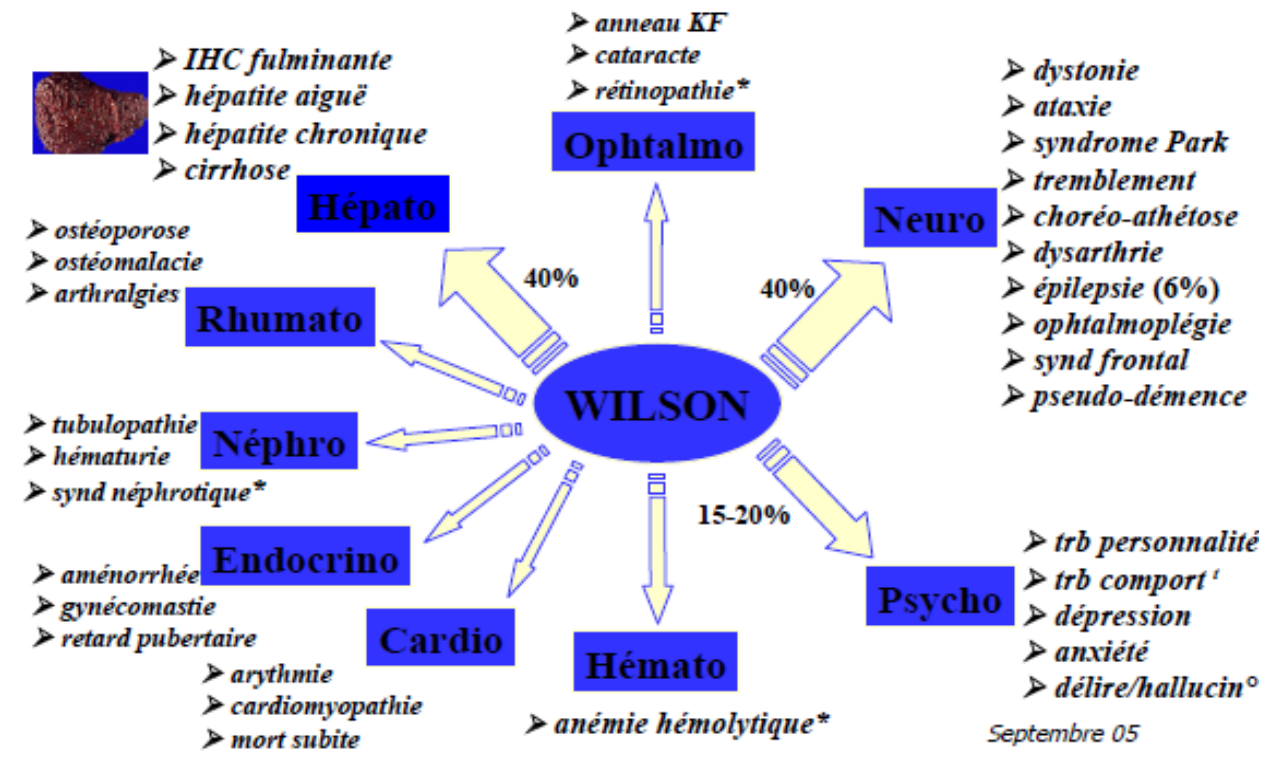
VIII. Mouvement du cuivre dans la pathologie de Wilson :

C'est une maladie héréditaire rare, de transmission autosomique récessive.

Elle correspond à un trouble de l'excrétion du cuivre dû à une mutation du gène *ATP7B* codant pour une protéine membranaire responsable du transport cellulaire du cuivre.

Cette affection est caractérisée par une accumulation progressive de cuivre dans l'organisme et principalement dans le foie, le système nerveux central et la cornée.





Traitement de la maladie de Wilson :

- Chélateurs du cuivre (D-pénicillamine, trientine) et/ou sels de zinc.
- Transplantation hépatique si indication après échec de la D-pénicillamine.
- Enquête familiale +++ dès l'âge de 3 ans pour dépister des formes précliniques (examen ophtalmologique et dosages biologiques, voire biopsie).