

Les métaux dans l'alimentation : un bienfait ou un danger ?

D'après la conférence de Bernard Meunier, spécialiste de l'oxydation douce depuis de nombreuses années. Il s'est ensuite spécialisé dans les produits pharmaceutiques, en particulier les anticancéreux et les « anti-maladies du sommeil ». Il a tout d'abord été chercheur au CNRS¹ (ce qu'il est toujours), puis au LCC² à Toulouse, et, en parallèle, enseignant à l'École polytechnique puis au Collège de France³. Bernard Meunier a ensuite été nommé président du CNRS. Élu à l'Académie des sciences en 1999, il en a été le président de 2015 à 2016. À l'heure actuelle, il est professeur à Canton, en Chine. Aujourd'hui, il va nous parler des métaux dans l'alimentation et de leurs effets sur la santé – un sujet un peu trop méconnu.

Introduction

Les peurs liées aux métaux dans l'alimentation

On entend beaucoup de propos inquiets autour de la présence de métaux dans l'alimentation : il y a 25-30 ans, une campagne a ainsi été lancée pour faire

disparaître les casseroles en aluminium des cuisines par crainte de voir la maladie d'Alzheimer se généraliser... ce qui n'était pas justifié. Résultat : on les a remplacées par les lourdes gamelles en acier inoxydable. Aluminium ou pas, il y a souvent des peurs irrationnelles comme celle-là !

1. Centre National de la Recherche Scientifique : principal organisme public français de recherche.

2. Laboratoire de Chimie de Coordination : centre du CNRS spécialisé en chimie.

3. Institution scientifique prestigieuse créée par François I^{er} à Paris en 1530.

L'alimentation est un bon domaine pour les voir naître et fleurir.

Il faut apprendre à « gérer ses peurs ». Saurons-nous inventer un organisme pour éviter ces peurs au moins chez les Européens ? Mais, avant tout, il est clair que la chimie des éléments métalliques dans le corps humain, leurs interactions avec leur environnement, leurs perturbations et leur rôle positif sont un passage obligé de la connaissance scientifique. L'état actuel des sciences chimique et biologique nous offre l'opportunité de multiples progrès et la pertinence des dispositions pratiques.

leur violette, un certain nombre d'éléments chimiques qui sont essentiels à la santé des humains. À partir de la gauche, on a l'hydrogène, le sodium, le potassium, le magnésium, le calcium. Et puis, parmi les métaux, on note le manganèse, le fer, le cobalt, le cuivre, le zinc, etc. : des métaux qui interviennent d'habitude dans la sidérurgie⁴, mais qui sont essentiels pour d'autres fonctions !

Prenons le manganèse à titre d'exemple. Chez les plantes, on a de la chlorophylle⁵ mais, à côté, grâce à des associations avec des molécules

Panorama des métaux présents dans le corps humain

La **figure 1** montre le tableau périodique des éléments chimiques. Il indique, en cou-

4. Industrie de transformation des minerais en métaux.

5. Pigment vert des plantes, essentiel à la photosynthèse.

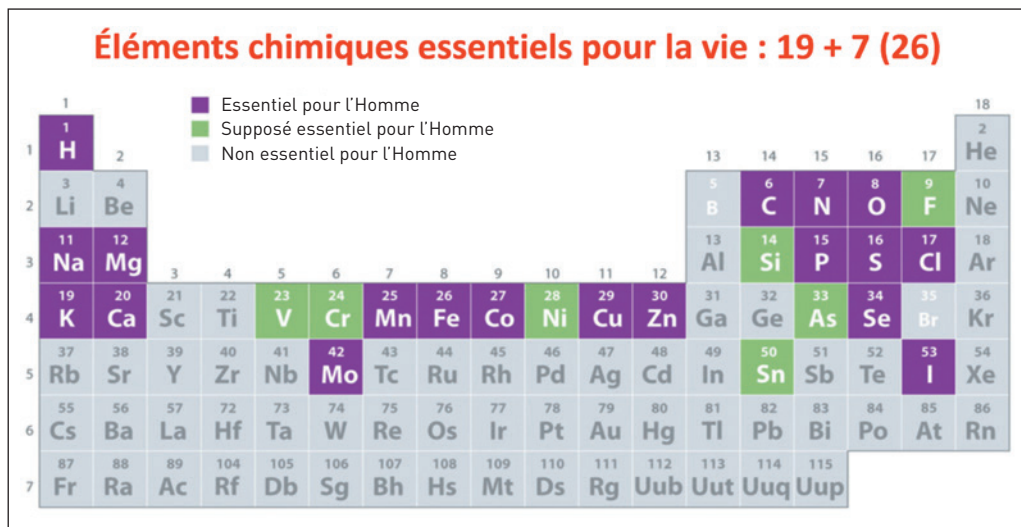


Figure 1

Tableau périodique des éléments indiquant les éléments essentiels pour l'homme, et d'autres qui sont supposés essentiels.

Source : Wikipédia.

spécifiques (des complexes⁶) présentes, se forme le photosystème II⁷. Cet assemblage qui contient des atomes de manganèse réagit avec l'eau pour synthétiser l'oxygène nécessaire à son existence. Voici un grand écart : de l'industrie sidérurgique à la biologie !

À côté des éléments essentiels pour la vie, il y a aussi des éléments dont on n'a pas besoin. On peut très bien vivre sans avoir de l'osmium, de l'uranium ou du platine (même si ce dernier est bien apprécié

comme constituant des pots catalytiques⁸ pour les automobiles, ce n'est pas vraiment la vie). De même, nous n'avons pas besoin du mercure pour l'alimentation... nous pouvons vivre sans. Cependant, si on n'a pas de fer, pas de cobalt, pas de cuivre et pas de zinc, alors on a des problèmes de santé et des carences alimentaires importantes, voire létales.

La **figure 2** liste les principaux éléments⁹ présents dans le corps humain, avec indication de leur importance en pourcentages. Les ions métalliques sont peu présents, de l'ordre de 1 % par exemple : ce sont des traces (on utilise aussi

6. Structure chimique polyatomique constituée d'une ou de plusieurs espèces indépendantes en interaction.

7. Complexe protéique dans les plantes qui capte la lumière pour transformer l'eau en oxygène et électrons.

8. Dispositifs des voitures qui transforment les gaz polluants en substances moins nocives.

9. Atome ou molécule ayant gagné ou perdu un ou plusieurs électrons.

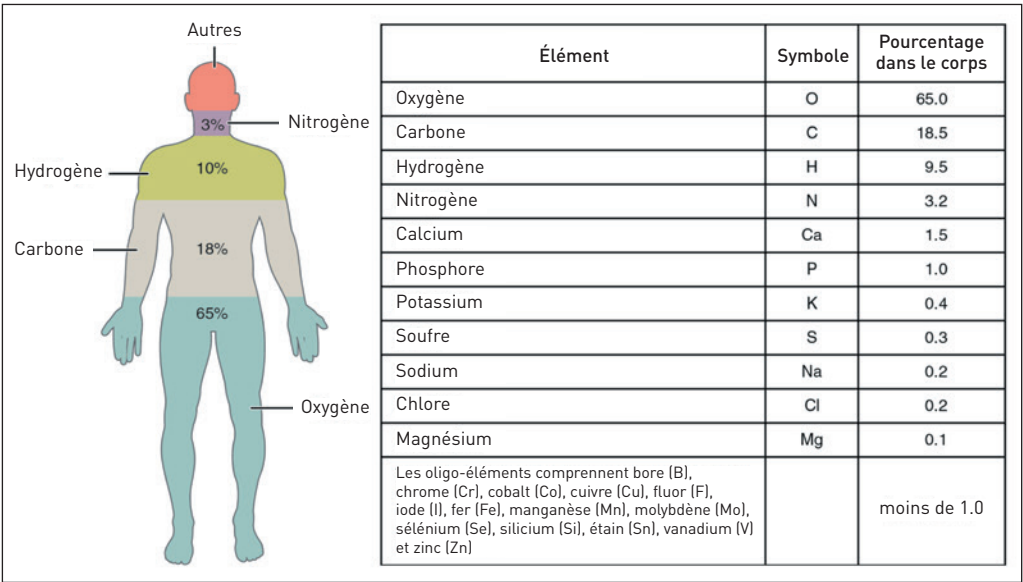


Figure 2
Les différents ions présents dans le corps humain.

le terme « oligoéléments¹⁰ »). Cela ne représente donc pas grand-chose en masse dans le corps, mais ce sont des éléments essentiels... Regardons-les de plus près.

1 Quelques métaux essentiels

1.1. Le rôle du fer pour l'hémoglobine, les cytochromes et la catalase

L'hémoglobine est un transporteur d'oxygène qui déplace les ions oxygène d'un point à l'autre de l'organisme en fonction des demandes. Le cœur de la protéine-hémoglobine

est construit autour d'un « hème¹¹ », qui est cette molécule plate, figurée en vert sur la **figure 3** qui la représente sur le schéma d'un cytochrome P450. Au centre de l'hème se trouve un ion fer (II) sur lequel se lie l'oxygène qui sera transporté vers les muscles où il est pris en charge par un autre récepteur de l'oxygène, la myoglobine, qui a une structure voisine de l'hémoglobine et qui distribue l'oxygène sur les sites d'utilisation.

L'hème, l'hémoglobine et donc le fer sont, par conséquent, au cœur du système de transport d'oxygène et permettent la vie.

10. Élément chimique nécessaire à la vie en très faible quantité.

En modifiant la protéine autour de l'hème, on obtient d'autres fonctions biologiques. C'est l'exemple du cytochrome P450 (**Figure 3**). Cette enzyme¹² n'effectue pas le transport d'oxygène, mais elle est capable d'utiliser l'oxygène moléculaire en tant que source d'atome d'oxygène pour l'hydroxylation de substrats très variés. Cela consiste en l'insertion d'un atome d'oxygène dans une liaison carbone-hydrogène, ce qui permet la transformation, par métabolisation¹³, des produits exogènes¹⁴ que l'on respire ou consomme, ou encore effectuer la

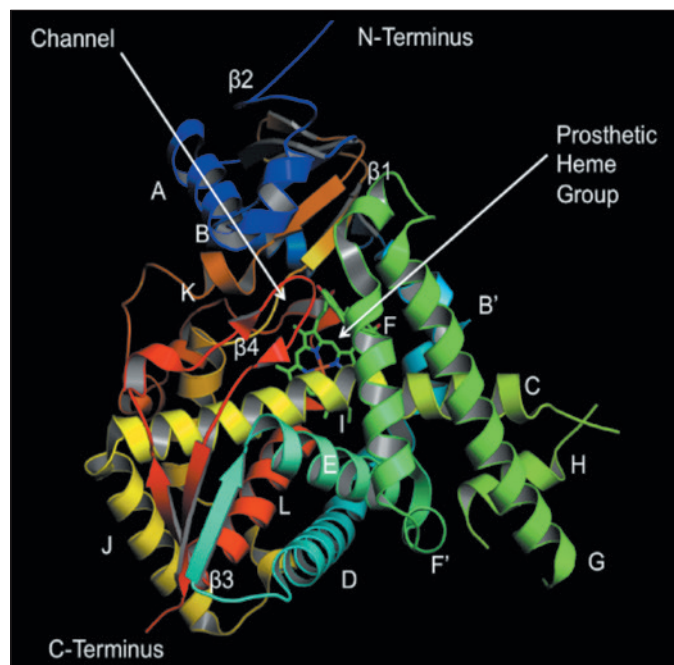


Figure 3

Structure d'un cytochrome P450.

Source : Wikipédia.

11. Groupe chimique contenant un atome de fer, présent dans l'hémoglobine et certaines enzymes.

12. Protéine qui accélère une réaction chimique dans l'organisme.

13. Transformation des substances (comme les médicaments) par le corps.

14. Qui vient de l'extérieur du corps.

biosynthèse¹⁵ d'hormones¹⁶ ou d'autres produits essentiels dans le métabolisme de la vie quotidienne. Il y a par exemple des cytochromes P450 spécialisés dans la synthèse et la modification des corticoïdes¹⁷, etc.

On peut également citer les peroxydases¹⁸, qui possèdent le même motif hémique mais qui sont utilisées non pas pour l'hydroxylation, mais, en simplifiant, pour de l'oxydation à deux électrons¹⁹. On en observe chez les humains et chez les végétaux. La plus « célèbre », c'est la *horseradish peroxidase*²⁰, la peroxydase du raifort (**Figure 4**) [pour ceux qui aiment la cuisine japonaise, c'est recommandé].

On peut aussi citer la catalase²¹, qui présente elle aussi un hème dans sa structure. Mais, cette fois, en changeant l'environnement protéique²² autour du site actif, on provoque une dismutation²³ des molécules d'eau oxygénée.

15. Processus de fabrication de molécules biologiques par l'organisme.

16. Messagers chimiques produits par le corps pour réguler ses fonctions.

17. Hormones (ou médicaments) qui réduisent l'inflammation.

18. Enzyme qui utilise le peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) pour oxyder d'autres molécules.

19. Réaction chimique où une molécule perd deux électrons.

20. Peroxydase extraite du raifort, utilisée en laboratoire.

21. Enzyme qui décompose l'eau oxygénée (H_2O_2) en eau et en oxygène.

22. Ensemble des atomes ou groupes chimiques entourant un site actif dans une protéine.

23. Réaction où une molécule de H_2O_2 est à la fois oxydée et réduite en eau et en oxygène.

Pourquoi cette réaction est-elle nécessaire ? Elle a un rôle de détoxification, qui permet d'éviter de conserver l'eau oxygénée lorsqu'il s'en est formé. Elle dismute l'eau oxygénée en reformant de l'oxygène moléculaire et de l'eau.

Cette réaction nous évite d'avoir une concentration excessive d'eau oxygénée qui signifierait un manque d'oxygène, et donc d'énergie. Il faut en effet assurer la pérennité de systèmes où coexistent oxydant et réducteur²⁴. Par une réduction directe de l'oxygène moléculaire à un électron, vous faites l'anion superoxyde²⁵ ; à deux électrons, vous obtenez l'eau oxygénée. Mais le troisième électron, lui, est terrible : en arrivant dans la liaison antiliante oxygène-oxygène²⁶, vous coupez cette liaison

24. Un oxydant capte des électrons, un réducteur en donne.

25. O_2^- , forme d'oxygène très réactive pouvant endommager les cellules.

26. Orbitales qui affaiblissent la liaison entre deux atomes d'oxygène.

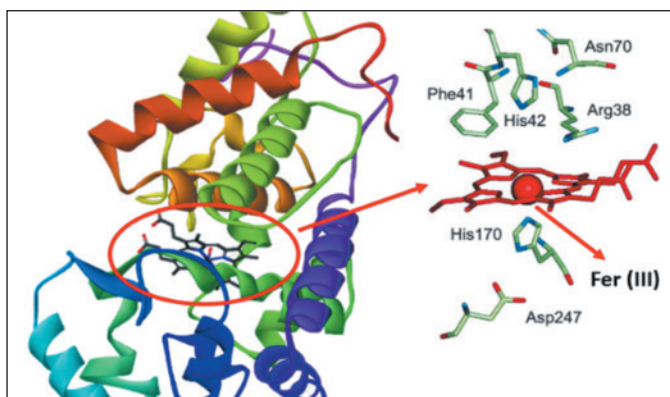


Figure 4

Structure de la peroxydase du raifort.

Source : Wikipédia.

oxygène-oxygène, et vous formez des radicaux hydroxyles²⁷.

Les radicaux libres²⁸, ce sont les fameuses espèces réactives de l'oxygène. Contre ceux-ci, nous n'avons pas de système de détoxification ou de contrôle. On met des pommades partout pour éviter les radicaux libres sur la peau, et ce genre de chose. En fait, c'est au niveau de la cascade de réduction de l'oxygène moléculaire que le contrôle s'effectue grâce à des enzymes, **des superoxydes dismutases²⁹ et des catalases** qui sont capables d'accomplir cette tâche avec une rapidité et une efficacité exceptionnelles.

Cet exemple du fer, avec un ligand³⁰ autour du fer, et des protéines autour de ce ligand, illustre la diversité des réactions rendues possibles par la présence du fer. Mais ce n'est qu'un exemple, le premier que nous rencontrons du monde des métalloenzymes³¹. Comme leur nom l'indique, celles-ci sont des enzymes, donc des catalyseurs ; elles ont de gros effets chimiques à très faibles quantités. Pour la *horseradish peroxidase*, vous avez besoin de quelques nanogrammes pour faire des

transformations très importantes de produits : ce sont donc des catalyseurs très actifs. **On n'a pas besoin de grosses quantités d'ions métalliques à activité redox³² dans les systèmes vivants, mais ils sont essentiels.**

1.2. Le cobalt et la vitamine B12

Un autre élément métallique important est le cobalt parce qu'il est au cœur des sites actifs de la vitamine B12 (**Figure 5**). Chaque fois que l'organisme a besoin d'une réaction radicalaire³³, ou d'arracher un méthyle³⁴, c'est la vitamine B12 qui intervient, grâce à l'existence d'une liaison cobalt-alkyle³⁵, qui est fragile et qui permet la formation de radicaux. On n'a pas besoin de beaucoup de cobalt, mais on en a besoin : c'est toujours une question de dose. Si l'on n'a pas de vitamine B12, c'est une carence grave. On a besoin d'une dose quotidienne de l'ordre du microgramme (10^{-6} g). Pas le kilo, pas le gramme, pas le millième de gramme, mais le millième de millième de gramme. C'est une infime quantité, mais elle est essentielle : elle évite les problèmes d'anémie³⁶.

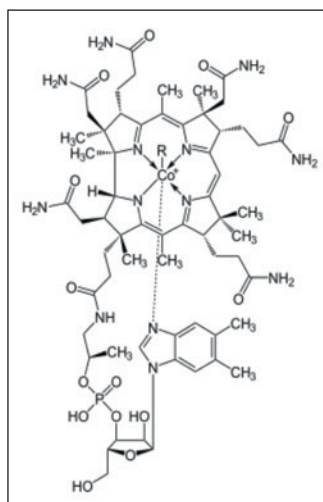


Figure 5

Structure de la vitamine B12.

Source : Wikipédia.

27. Espèces très réactives ($\bullet\text{OH}$) pouvant endommager l'ADN ou les protéines.

28. Molécules instables ayant un électron non apparié.

29. Enzymes qui transforment les radicaux superoxydes en eau oxygénée.

30. Molécule ou ion qui se lie à un métal dans une enzyme.

31. Enzymes contenant un ou plusieurs ions métalliques.

32. Capacité à participer à des réactions d'oxydation-réduction.

33. Réaction impliquant des radicaux libres.

34. Groupe chimique- CH_3 .

35. Groupe d'atomes de carbone et d'hydrogène dérivé d'un alcane (ex. : méthyle, éthyle...).

36. Manque de globules rouges ou d'hémoglobine, causant fatigue et faiblesse.

Dans les régimes strictement végétaliens³⁷, où il n'y a pas de cobalt, on a recours à des compléments alimentaires qu'ils trouvent dans les pharmacies.

1.3. Manganèse et autres métaux essentiels

Nous n'allons pas retracer de façon encyclopédique les activités de tous les métaux que l'on trouve dans la vie. Mais arrêtons-nous tout de même sur le manganèse, en raison de son effet pour la réduction du CO₂ ; on conçoit les perspectives que cela lui ouvre dans le monde végétal car le gaz carbonique est la principale source de carbone à disposition des plantes.

Grâce aux réactions catalytiques opérées par le manganèse, la chimie permet aux plantes de réduire le CO₂ pour disposer d'eau d'une part et de carbone de l'autre. Grâce à cette chimie, les végétaux sont capables de faire la synthèse de toutes les molécules qui leur sont essentielles : **le cœur du système de transformation du CO₂ en carbone et en eau, c'est le manganèse.** Il y a ainsi du manganèse dans les feuilles et, à l'automne, quand les feuilles tombent, il y a du manganèse sur le sol. Et le métabolisme continue : l'humidité des sols permet la croissance des champignons et toute la chimie des sols qui va avec, et qui, de nouveau, utilise la catalyse par le manganèse.

Pour toute cette chimie végétale qui n'est pas directement

celle du corps humain, le manganèse est un métal essentiel.

On se contentera ici de retenir cette conclusion, en évitant d'expliciter les mécanismes des réactions de ces enzymes, descriptions des entités métal-oxo³⁸, des hauts degrés d'oxydation³⁹, comme le fer(III) pour l'hémoglobine, le fer(III)... On arrive aussi dans le site catalytique⁴⁰ de certaines enzymes à observer des espèces du fer(IV) voire du fer(V)-oxo... degrés d'oxydation extrêmement divers nécessaires aux réactions catalysées par ces métalloenzymes.

1.4. Quels besoins en ions métalliques ?

Pour comprendre le rôle des métaux pour les organismes vivants et, bien entendu, les recommandations sur les doses à considérer comme nécessaires ou les doses toxiques, il est important d'avoir une idée des quantités dont il s'agit.

A-t-on besoin de beaucoup de fer ? Chez un adulte moyen, il y a entre 2 et 4 g de fer. On ne rouille pas beaucoup ! Le besoin quotidien est tout de même entre 7 et 10 mg par jour. Pour les femmes, avec les règles, il y a une perte de sang, il faut donc éviter les carences en fer. Pour les régimes strictement végétariens, cela peut parfois poser des problèmes.

38. Espèces chimiques formées d'un métal lié à un atome d'oxygène.

39. État où un atome a perdu plusieurs électrons.

40. Zone active d'une enzyme où a lieu la réaction.

37. Régime alimentaire des personnes ne consommant aucun produit d'origine animale.

Concernant le magnésium, chez l'adulte, on en stocke entre 20 et 25 g avec un apport quotidien entre 300 et 400 mg par jour. C'est important, parce que le magnésium intervient dans la régulation et dans la métabolisation du potassium. Le cuivre, c'est 75 à 100 mg : très peu, mais on en a besoin. Pourquoi ? Parce qu'on a des enzymes à cuivre. Je vous ai parlé d'une enzyme de détoxification de l'anion superoxyde, qui est le produit de la réduction mono-électronique⁴¹ de l'oxygène moléculaire. Cette enzyme s'appelle l'enzyme cuivre-zinc et, dans son site actif, il y a du cuivre et du zinc qui dissout très rapidement l'anion superoxyde. On trouve aussi du cuivre dans la cytochrome C oxydase⁴², de même que dans la tyrosinase, l'enzyme qui fabrique la tyrosine⁴³. L'apport quotidien en cuivre, c'est 1 à 2 mg par jour : pas grand-chose, mais indispensable.

On a besoin de ces ions métalliques, mais comment se régulent leurs concentrations ? C'est évidemment une question clé à examiner dès qu'on pense à la santé.

2 D'autres métaux toxiques

2.1. Le mercure

Il existe aussi des ions métalliques dont on n'a vraiment

pas besoin ; ce sont des poisons pour le corps. Le cas du mercure est particulièrement intéressant sous ce rapport – et spécialement depuis la terrible catastrophe dite « de Minamata », du nom d'une petite ville de pêcheurs du Japon. Les pêcheurs de la baie voyaient bien que les poissons de leur pêche présentaient des modifications morphologiques importantes. Ces poissons malformés ne pouvaient pas être vendus, ils n'étaient pas utilisables sur le marché. Alors, les pêcheurs utilisaient ces poissons « empoisonnés au mercure » dans leur alimentation familiale.

Au début, on ne comprenait rien à cette situation couplée à l'observation de malformations chez les nouveau-nés chez les familles de pêcheurs. Peu à peu, on a compris que ces dommages étaient liés à l'exploitation de l'usine chimique installée près du village dans les années 1950-1960, usine chimique qui rejetait un catalyseur à base de mercure. Tous les résidus passaient dans la mer, et on a compris que c'était la cause des dommages subis par les poissons : ils étaient endommagés par le mercure de ces résidus.

Les sels de mercure rejetés par l'usine chimique étaient transformés par des micro-organismes marins en méthylmercure⁴⁴, un alkylant⁴⁵ terrible, qui modifie les

41. Réduction impliquant le gain d'un seul électron.

42. Enzyme clé de la respiration cellulaire utilisant de l'oxygène.

43. Acide aminé, précurseur de la dopamine (hormone du plaisir) et de la mélanine (responsable du bronzage).

44. Forme organique très toxique du mercure, qui s'accumule dans les poissons.

45. Composé chimique pouvant modifier l'ADN, souvent cancérigène.

protéines ainsi que les acides nucléiques⁴⁶ : c'est la maladie de Minamata.

En étudiant cela, on a compris tout le processus biologique impliqué dans la transformation d'un certain sel de mercure, que l'on croyait inoffensif, en un produit hautement toxique. Cela a conduit à une législation et, désormais, on impose des contrôles sur les teneurs en mercure dans les aliments et autres.

Mais la pollution par le mercure, on en entend encore parler même en dehors de la pêche. C'est que les orpailleurs⁴⁷ clandestins utilisent du mercure. Pour récupérer des traces d'or, ils utilisent un peu de mercure pour former un amalgame⁴⁸ or-mercure que l'on chauffe à l'air libre pour évaporer le mercure et récupérer l'or. Les orpailleurs clandestins s'empoisonnent ainsi et empoisonnent l'atmosphère. Il existe aujourd'hui des techniques d'extraction de l'or qui sont tout de même correctes. Mais dans l'extraction d'or clandestine, cette pratique a encore cours et constitue une source de pollution importante.

Ce mercure-là a toujours sa nocivité : il passe dans l'eau, dans les océans, et on peut effectivement en retrouver, encore une fois, dans les poissons. Vous entendrez toujours

cette mise en garde : attention, ne mangez pas deux tonnes de poisson par jour, car vous risquez d'absorber trop de mercure. Heureusement, les seuils de mercure dans le thon sont tels qu'on peut encore consommer 50 ou 100 g de thon sans que cela pose de problème.

En fait, **les métaux lourds ne sont pas régulés dans notre organisme**, et ils peuvent, comme dans le cas du méthylmercure, être à l'origine d'une toxicité importante. Notre organisme est équipé pour réguler les ions métalliques dont il a besoin car il dispose de protéines qui assurent leur transport, leur extraction ou leur insertion dans les systèmes enzymatiques⁴⁹, mais il l'est beaucoup moins pour ceux dont nous n'avons pas besoin.

2.2. Épisodes de la gestion du plomb, métal toxique non essentiel

Les Romains fabriquaient des tuyauteries en plomb pour l'alimentation en eau, et certains historiens émettent l'hypothèse que le saturnisme⁵⁰ aurait contribué à la chute de l'Empire romain. Il est certain que cela a pu jouer un rôle car utiliser une distribution d'eau potable avec du plomb, ce n'est pas idéal.

Il n'est pas non plus souhaitable d'utiliser des peintures contenant du plomb. Le minium, par exemple, un pigment rouge

46. Molécules comme l'ADN et l'ARN, support de l'information génétique.

47. Personne qui cherche de l'or, souvent avec du mercure pour amalgamer l'or.

48. Alliage, souvent de mercure avec un autre métal.

49. Ensemble d'enzymes agissant en coopération dans une voie métabolique.

50. Intoxication au plomb, touchant surtout les enfants.

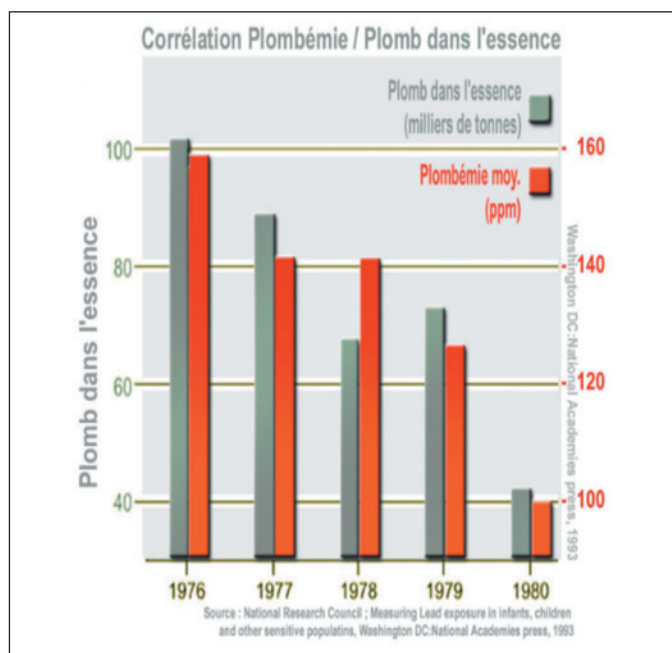


Figure 6

Corrélation de la teneur en plomb dans l'essence et dans le sang aux États-Unis.

Source : Wikipédia.

contenant du plomb, était autrefois très utilisé comme antirouille. Aujourd'hui, on n'en trouve plus, c'est terminé.

Par ailleurs, il est à la fois intéressant et inquiétant de se souvenir qu'au xx^e siècle encore, pour augmenter l'indice d'octane⁵¹ et éviter la détonation prématurée de l'essence dans les moteurs à explosion, on utilisait le plomb tétraéthyle. Cela a d'abord été développé aux États-Unis, puis utilisé en Europe. On retrouvait alors des quantités importantes de plomb le long des routes... et dans le sang des automobilistes (Figure 6).

51. Mesure de la résistance d'un carburant à l'auto-allumage.

Des chercheurs se sont amusés à analyser les productions des vignobles de Châteauneuf-du-Pape⁵², notamment ceux situés près de la route nationale qui traverse cette région viticole. En comparant les millésimes, ils ont dosé le plomb. Dans les anciens millésimes, on trouve du plomb; dans les plus récents, il y en a beaucoup moins. Cela s'explique par l'abandon progressif du plomb tétraéthyle⁵³, qu'ont permis de nouvelles méthodes de raffinage et un changement de la manière dont on augmentait l'indice d'octane. Si l'on regarde l'évolution du plomb dans l'essence, aux alentours de 1976, aux États-Unis, les quantités utilisées atteignaient plusieurs milliers de tonnes. En 1977, cela avait déjà nettement diminué. En 1980, la tendance se poursuivait à la baisse. Et si l'on mesure le taux de plomb dans le sang, en ppm, on observe que ce taux suit la même diminution. Cela accompagne la disparition progressive du plomb dans l'essence (Figure 6). Aujourd'hui, il n'y a plus que de l'essence sans plomb, ce qui est une très bonne chose, et l'on retrouve beaucoup moins de plomb le long des routes.

3 La régulation des ions métalliques par la biologie du corps

3.1. Cuivre et maladie de Wilson

Revenons à la régulation des concentrations des ions métalliques chez les humains.

52. Région viticole en vallée du Rhône méridionale.

53. Additif toxique utilisé autrefois dans l'essence.

Comme je vous l'ai expliqué plus haut, nous avons des protéines qui en sont responsables. Il s'agit de protéines dites « chaperonnes » qui accompagnent les ions métalliques jusqu'à l'endroit où ils doivent se rendre.

La régulation du cuivre dans l'organisme humain repose sur deux protéines essentielles au niveau du foie. Lorsque vous absorbez du cuivre dans votre alimentation, au-delà de la dose quotidienne nécessaire, que devient l'excès ? Il reste un moment dans le sang, puis repasse par le foie. C'est là qu'intervient une protéine, l'ATPase7B (**Figure 7**), qui va transporter ce cuivre et l'éliminer par l'intermédiaire de la bile⁵⁴, dans l'intestin et dans les selles.

Le système fonctionne très bien. Mais lorsque cette protéine est en dérangement, à cause d'une mutation génétique, cela provoque une maladie orpheline, la maladie de Wilson, du nom du médecin qui l'a décrite pour la première fois. Environ une personne sur 30 000 est porteuse de mutations sur cette protéine ATPase7B.

Une autre protéine est, elle, chargée de récupérer le cuivre pour l'incorporer dans les métalloenzymes à cuivre. Il y a donc deux voies : l'une pour éliminer l'excès, l'autre pour gérer la dose quotidienne dont nous avons besoin. Lorsque cette protéine est affectée de mutations, elle n'est plus

capable de capter correctement le cuivre, ni de l'exporter par la céruloplasmine⁵⁵ puis par la bile. Résultat : du cuivre en excès circule dans le sang. Ce cuivre libre ne va pas au bon endroit, il ne peut pas être utilisé. Or, nous n'avons besoin que de la juste quantité de cuivre, celle nécessaire au fonctionnement de nos enzymes. Ce déséquilibre crée des troubles complexes.

Je ne vais pas entrer dans les détails de la symptomatologie⁵⁶ de la maladie de Wilson, mais ce qu'il faut comprendre, c'est que ces ions cuivre(II), lorsqu'ils sont fixés sur des protéines inappropriées, peuvent être facilement réduits par des donneurs d'électrons endogènes⁵⁷ tels que le glutathion⁵⁸ ou le NADPH⁵⁹. Ainsi, le cuivre(II) devient cuivre(I), et le cuivre(I) est un excellent donneur d'électrons pour l'oxygène moléculaire. Cela conduit à la formation d'espèces réduites de l'oxygène à des endroits où elles ne devraient pas apparaître. Il existe bien des systèmes de détoxification, mais, en cas de production excessive, ils se trouvent débordés. C'est alors que les troubles apparaissent, et les pathologies se déclarent.

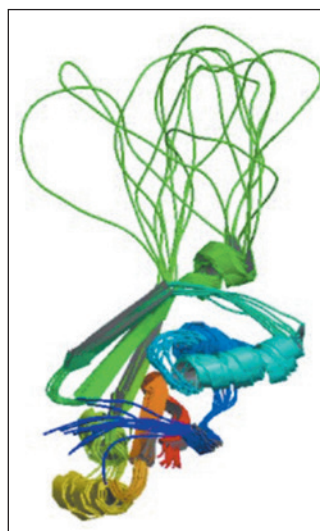


Figure 7

Protéine ATPase7B.

Source : Wikipédia.

54. Liquide digestif produit par le foie, utile pour digérer les graisses.

55. Protéine transportant le cuivre dans le sang.

56. Ensemble des symptômes observés chez un patient.

57. Molécule produite par le corps qui donne des électrons.

58. Antioxydant majeur des cellules.

59. Molécule fournissant des électrons dans les réactions de biosynthèse ou de défense antioxydante.

Voilà les enjeux liés à la maladie de Wilson. Il existe une autre ATPase, l'ATPase7A. C'est celle qui permet de récupérer le cuivre et de l'acheminer, *via* une série de protéines de transport du cuivre, vers les métalloenzymes qui en ont besoin. Lorsqu'il existe des mutations sur cette protéine, cela donne lieu à une autre maladie orpheline : la maladie de Menkes, qui touche environ un enfant sur 100 000.

3.2. Traitement actuel de la maladie de Wilson

Tant que tout fonctionne normalement, on n'entend jamais parler du cuivre. Mais lorsque surviennent ces maladies orphelines, il faut trouver des solutions. Pour la maladie de Wilson, justement, plusieurs traitements ont été développés au cours des trente dernières années, reposant sur l'utilisation de chélateurs du cuivre. Actuellement, deux chélateurs sont utilisés en clinique : la D-pénicillamine et la trientine, ou triéthylènetétramine, dont les formules chimiques sont reproduites sur la **figure 8**. Ce sont les deux chélateurs administrés à des doses assez importantes chez les patients atteints de la maladie de Wilson. On parle ici de un à plus de 3 g par jour environ. Ces doses élevées ne sont pas sans conséquence : plus la quantité administrée est importante, plus le risque d'effets secondaires augmente. Ces chélateurs deviennent par ailleurs moins efficaces avec le temps. Une partie de l'excès de cuivre parvient malgré tout à atteindre le cerveau, où il peut provoquer des troubles

neurologiques rappelant certains aspects de la maladie d'Alzheimer.

3.3. Recherches de M. Meunier : traitement de la maladie de Wilson

Permettez-moi d'évoquer brièvement ma recherche actuelle, que je mène en partie en Chine. Depuis ma retraite, je bénéficie d'un financement chinois pour mener des travaux de recherche très intéressants. Ce soutien est généreux, d'autant plus qu'on ne m'a pas demandé de produire des dossiers scientifiques de plusieurs dizaines de pages. Mon premier projet tenait en deux pages : je proposais de travailler sur la maladie d'Alzheimer et sur la maladie de Wilson. Et, depuis 2012, avec ce simple projet, j'ai pu poursuivre mes recherches, publier une trentaine d'articles et déposer quatre brevets.

Nous développons en particulier des chélateurs très spécifiques du cuivre, qui ne perturbent pas le zinc. C'est un point essentiel, car le zinc intervient dans l'allostérie⁶⁰ de nombreuses protéines et dans divers mécanismes de régulation. Il est impératif de ne pas y toucher. Le cerveau, en particulier, en contient une quantité significative : nos neurones en utilisent constamment.

Malheureusement, certains chélateurs actuels interfèrent tout de même avec le zinc, et nous cherchons à améliorer

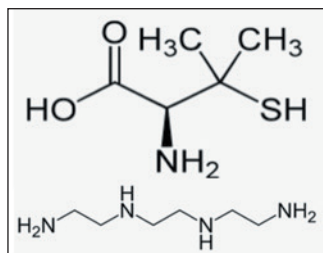


Figure 8

D-pénicillamine (en haut)
et trientine (en bas).

⁶⁰. Régulation d'une enzyme par fixation d'une molécule en un point autre que le site actif.

encore la sélectivité. Nous avons ainsi mis au point un chélateur capable de réduire la concentration de cuivre chez la souris, dans un modèle expérimental de la maladie de Wilson. Cette diminution est dose-dépendante, ce qui est fondamental en pharmacologie : l'effet du médicament doit être corrélé à sa dose. En parallèle, ce traitement augmente l'excrétion fécale du cuivre chez la souris, ce qui reflète un fonctionnement normal de l'élimination chez un individu sain.

Autre point important : nous parvenons également à restaurer la production de céruloplasmine. Je ne vais pas

entrer dans les détails, mais les médecins spécialisés dans la maladie de Wilson rêvent de pouvoir obtenir une telle restauration chez leurs patients. En effet, sans cuivre, la céruloplasmine ne se stabilise pas dans le foie ; sa durée de vie y est très courte. Cette molécule agit en tant que co-transporteur du cuivre et son activité est déterminante.

Par ailleurs, ce chélateur présente l'avantage d'être actif par voie orale, avec une excellente biodisponibilité⁶¹, ce qui est crucial.

61. Fraction d'un composé absorbée et utilisable par l'organisme.

Conclusion

Ce parcours à travers la présence et le rôle des éléments métalliques dans le corps humain conduit à des conclusions positives. Il insiste sur le fait que le corps humain a besoin d'ions métalliques et qu'une alimentation équilibrée est essentielle pour les fournir, mais aussi **qu'il est inutile de s'inquiéter outre mesure : de nombreux mécanismes de régulation sont à l'œuvre pour éviter les déséquilibres.**

Sans insister ici, il existe, à côté de la nature de l'alimentation, une autre source de trouble à prendre en compte : c'est l'**anxiété chronique vis-à-vis de cette alimentation**, problème que l'actualité a conduit à se développer. Manger constamment dans l'inquiétude complique la digestion, alors qu'il faut au contraire manger dans un état d'esprit serein.

Concernant les maladies comme Alzheimer, le cuivre est parfois mentionné, mais ce sont

surtout des dérèglements de l'homéostasie qui sont en cause. L'homéostasie désigne la capacité du corps à maintenir un équilibre – par exemple, une température stable autour de 37,2 °C ou 37,3 °C, ou une pression artérielle régulée.

Le cerveau contient différents ions métalliques, notamment du cuivre et du fer. Leur présence est nécessaire, mais elle est régulée. Toutefois, en vieillissant, nos protéines commencent à être glyquées⁶² et à fonctionner moins efficacement. On mesure d'ailleurs l'hémoglobine glyquée pour détecter un éventuel diabète de type 2 : cette forme d'hémoglobine transporte moins bien l'oxygène que sa version non glyquée. La dérégulation de l'homéostasie des ions métalliques constitue donc un problème réel. Dans le cerveau, cela pourrait être l'une des causes des maladies neurodégénératives⁶³. Les spécialistes de la maladie d'Alzheimer explorent en permanence de nouvelles hypothèses, qu'ils vérifient avec rigueur.

Je voudrais conclure sur une **note résolument positive**. Nous vivons une époque marquée par de nombreuses inquiétudes – concernant l'alimentation, la pollution, la santé... Nous sommes dans une période anxiogène : il suffit d'ouvrir un journal ou d'allumer la radio pour se retrouver envahi de messages alarmants. **Pourtant, il faut garder en tête que notre espérance de vie a considérablement augmenté.** En 1947-1948, l'espérance de vie des hommes en France était de 63 ans. L'âge de la retraite était fixé à 65 ans... Autrement dit, la question du financement des retraites ne se posait pas vraiment.

62. Protéines ayant réagi avec du sucre.

63. Maladie liée à la destruction progressive des neurones (ex. : Alzheimer, Parkinson).

Aujourd'hui, l'espérance de vie des hommes est de 79 ans, celle des femmes dépasse 83 ans. Et pour ceux qui ont l'impression que la vie à Paris est un calvaire, sachez que l'espérance de vie la plus élevée en France se trouve justement à Paris et dans ses départements périphériques. À l'inverse, c'est dans des départements ruraux comme la Creuse ou la Haute-Marne que l'on enregistre les espérances de vie les plus faibles. Ce serait d'ailleurs le sujet d'une autre conférence... Au-delà de la longévité, le nombre d'années vécues en bonne santé continue également à progresser. **Alors, respirons. Et n'oublions pas que, malgré tout, les choses vont dans le bon sens.**