

METABOLISME DU CUIVRE

Cet oligo-élément essentiel joue le rôle d'anti-infectieux et d'anti-inflammatoire. De par ses propriétés chimiques particulières, le cuivre est un métal à la fois essentiel et toxique, comme le fer. Il fait partie des métaux de transition et possède deux états d'oxydoréduction (Cu^{2+} et Cu^{+}). Il n'agit jamais en ion libre et oxyde le substrat selon la réaction suivante : $\text{Cu}^{2+} + 1e^{-} \rightarrow \text{Cu}^{+}$

1- Source, besoins et apports alimentaires.

L'ensemble du corps humain ne contient que 80 à 150 milligrammes de cuivre. Les trois organes les plus riches en cuivre sont le foie (dont la teneur varie avec l'âge), le cerveau et le rein. Le foie est l'organe principal de l'homéostasie du cuivre. Les apports journaliers pour l'adulte sont estimés entre 1,5 mg et 2 mg.

La teneur en cuivre et sa biodisponibilité sont très variables suivant les aliments. Les aliments les plus riches en cuivre sont le foie, les coquillages et crustacés, les noix et le chocolat. Les produits laitiers et les végétaux contiennent des teneurs faibles en cuivre.

Tableau 9 : Teneur des principaux aliments riches en cuivre (mg/100g). (Apfelbaum et al., 2009)

Foie de veau et foie de mouton	15
Coquille Saint-Jacques	10
Huitre, moule	4 a 9
Cacao	3,5
Ecrevisse, foie de boeuf	2
Crustace, oeuf de poisson, ble et avoine, pain d'epice, soja, poivre	1

Le cuivre peut rentrer en compétition avec d'autres éléments de l'alimentation, d'où certaines interférences à prendre en compte lors de son utilisation : l'acide ascorbique, les sulfates, le zinc, le molybdène. Les sucres solubles vont inhiber l'absorption du cuivre (Apfelbaum et al., 2009).

2- Métabolisme et propriétés du cuivre (Guiraud et al., 2003)

L'alimentation apporte environ de 1 à 3 mg de cuivre par jour. L'absorption du cuivre se fait au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle (cf figure 1). Il suit la même voie que le zinc au niveau de l'entérocyte, ce qui explique la compétition entre les deux oligoéléments. Si le cuivre et le zinc sont en quantité égale à l'état ionique, le cuivre « inhibe » le zinc car il a une plus grande affinité chimique pour le ligand protéique qu'il va chélater. Dans l'entérocyte, c'est la protéine de Menkes ou la protéine ATP7A qui permet le transport du cuivre au niveau de la veine porte. Puis, en se fixant sous forme complexée aux acides aminés soufrés, principalement l'histidine et l'albumine, il est capté par les cellules hépatiques. C'est, majoritairement, le transporteur CTR1 présent dans la membrane de toutes les cellules de l'organisme qui permet le passage intracellulaire du cuivre dans l'hépatocyte. Le cuivre est incorporé à l'apocéruloplasmine ou à plusieurs molécules chaperonnes qui le redistribueront aux enzymes.

Stocké dans le foie, c'est la protéine de Wilson ou la protéine ATP7B qui permet la transformation de l'apo-céruloplasmine en céruloplasmine. C'est la voie principale de transport du cuivre car chez l'homme adulte en bonne santé, 95% du cuivre circulant est transporté par cette glycoprotéine.

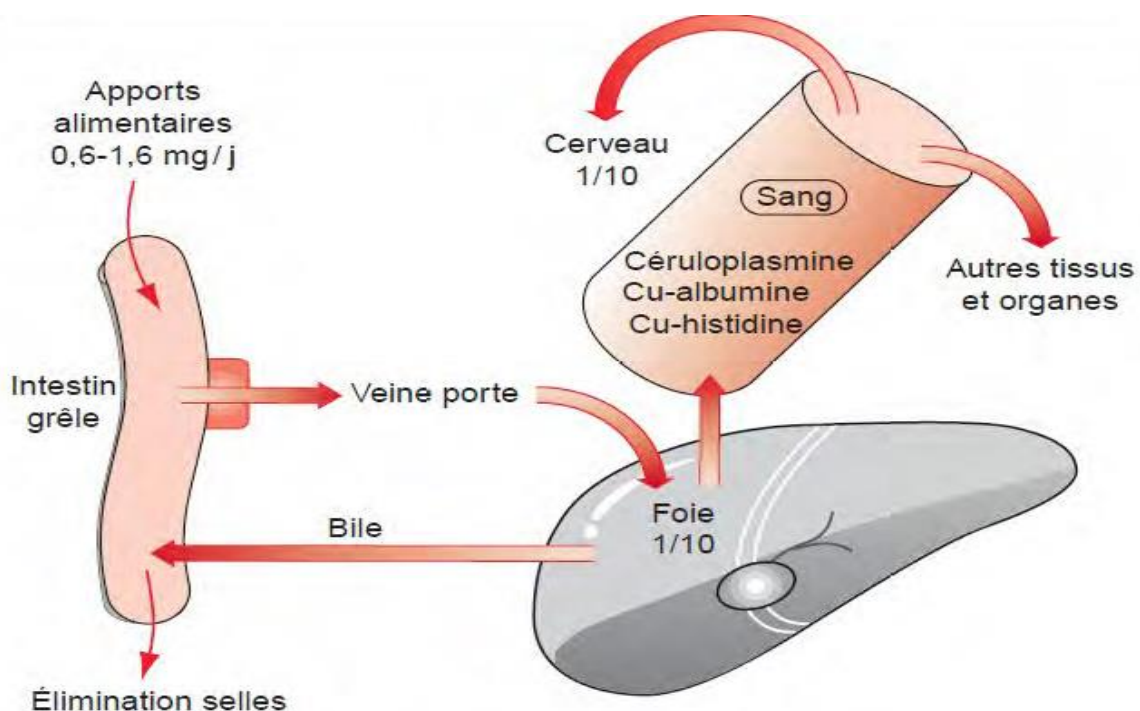


Figure 1 : Distribution du cuivre dans l'organisme (GUIRAUD et al., 2003).

La céruloplasmine est une α -2 globuline contenant six à huit atomes de cuivre par molécule, des carbohydrates (glucosamine, mannose, galactose) et un résidu d'acide sialique. Le cuivre

dans la céruloplasmine se trouve dans ces deux états : cuivreux et cuivrique. Elle a également une action de ferroxidase qui mobilise et transfère le fer stocké dans les tissus à la transferrine. Elle catalyse l'oxydation du fer ferreux en fer ferrique. Elle joue le rôle de co-facteur de la transferrine, d'où son rôle dans l'hématopoïèse. La céruloplasmine constitue le meilleur lien entre le cuivre et le métabolisme du fer. Le cuivre se déplace soit dans le sang sous forme de céruloplasmine ou complexé à l'albumine ou à l'histidine, soit au niveau des enzymes à cuivre qui sont retrouvées dans de nombreuses cellules de l'organisme (**cf Figure 2**).

-La superoxyde-dismutase (SOD) responsable de la dismutation des anions superoxyde en oxygène et en peroxyde d'hydrogène. Elle est donc un des systèmes de défense contre les radicaux libres, pouvant provoquer des lésions tissulaires graves et des processus dégénératifs.

– **La cytochrome C-oxydase** des mitochondries qui fournissent et contrôlent toute l'énergie des cellules et qui a un rôle dans la respiration cellulaire.

– **La lisyloxydase** responsable de la synthèse de la kératine, de l'élastine et du collagène qui assurent la souplesse des tissus conjonctifs, en particulier des artères coronaires et de la peau. Cet enzyme intervient dans l'oxydation de la lysine peptidique, étape préalable à la formation des liaisons intermoléculaires du collagène et de l'élastine.

– **La dopamine bêta-hydroxylase**, enzyme clé de la biosynthèse des catécholamines, convertissant la dopamine en noradrénaline, puis en adrénaline.

– **La tyrosinase** convertit la tyrosine en mélanine. Elle est donc présente dans les mélanocytes et est la base de la mélanogénèse assurant la pigmentation de la peau et des cheveux. La diminution de l'activité tyrosinase est responsable de la dépigmentation des cheveux et des poils chez les personnes atteintes de la maladie de Menkes, que nous aborderons plus tard.

– **L'histaminase**, impliquée dans la dégradation de l'histamine. – Le facteur de coagulation V, la métallothionéine, les mono-amines oxydases...

Après incorporation à l'apocéruloplasmine ou aux métallothionéines ou aux enzymes et autres protéines endogènes, il est éliminé principalement par la bile. L'élimination salivaire et urinaire sont peu importantes.

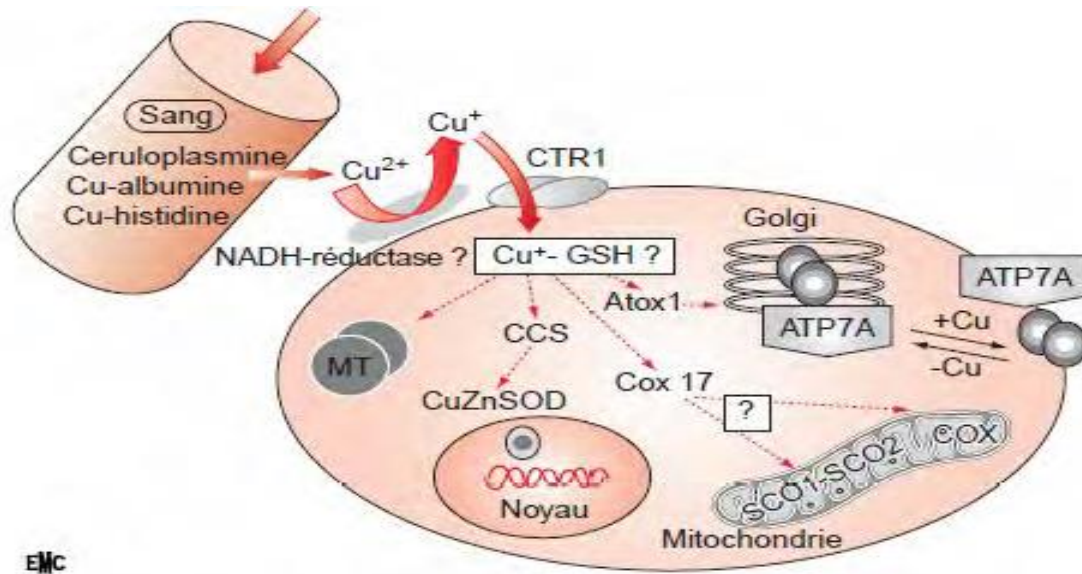


Figure 2 : Métabolisme du cuivre dans la cellule en général (Guiraud et al., 2003) ATOX1 : protéine anti-oxydante ; ATP7A : protéine de Menkes ; CCS : chaperonne à cuivre de la SOD ; COX : cytochrome C oxydase ; COX 17 : protéine d'assemblage de la cytochrome C oxydase ; CTR1 : protéine de transport du cuivre ; GSH : glutathion réduit ; MT : métallothionéine ; SCO1/SCO2 : protéines de synthèse de la COX.

En résumé, les rôles du cuivre sont :

- Mobilisation du fer vers le sérum : activité ferroxidase de la céruloplasmine, qui transporte le cuivre.
- Oxydation catalytique : régulation des amines biogènes, des catécholamines.
- Antioxydant : inhibition de la peroxydation lipidique et piègeur de l'anion superoxyde, par la SOD.
- Modulateur endogène de la réponse inflammatoire.

3 Anomalies du métabolisme du cuivre

3.1 La surcharge en cuivre

Chez l'homme, l'empoisonnement par le cuivre est rare et provient surtout de la contamination d'aliments ou de boissons par des ustensiles en cuivre ou par ingestion accidentelle ou voulue de grandes quantités de sels de cuivre.

Les premiers signes cliniques sont une salivation importante, des nausées, des vomissements et diarrhées. Ensuite, elle peut être associée à des troubles hormonaux, hépatiques, inflammatoires ou hématologiques (quand la consommation en cuivre est supérieure à 35 mg/j).

Les catécholamines, les œstrogènes, les androgènes, les hormones thyroïdiennes sont hypercuprémiantes. Pendant la grossesse, une augmentation du taux de céruloplasmine peut être retrouvée (Trocello et al., 2010).

La maladie de Wilson est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. Elle est due à une mutation du gène ATP7B codant pour la protéine Wilson ou protéine ATP7B, nécessaire à l'excrétion du cuivre intracellulaire. Elle est due à une insuffisance de la pompe à cuivre qui, normalement, élimine l'excès de cuivre intracellulaire. Cette accumulation de cuivre intracellulaire au niveau du foie et du cerveau provoque l'apparition de troubles hépatiques et neurologiques sévères (Guiraud et al., 2003).

3.2 La carence en cuivre

Les carences sont très rares, mais si elles existent, elles se traduisent par une diminution de la concentration plasmatique en céruloplasmine et donc par une mauvaise utilisation du fer et des enzymes à cuivre. On peut alors noter l'apparition d'anémie résistante au traitement par le fer, d'arthrite, de cancers, de maladies cardio-vasculaires, d'épilepsie, de syndrome métabolique, d'une diminution des fonctions immunes, de maladies inflammatoires, d'ostéoporose...

Une hypocéruloplasminémie est retrouvée lors d'un syndrome néphrotique ou d'une malnutrition extrême. Un apport alimentaire faible, une absence des protéines de transport et de stockage, un traitement corticoïde au long cours (augmentation de l'excrétion en cuivre) sont des facteurs responsables d'une carence en cuivre (Trocello et al., 2010).

Le syndrome de Menkes est une maladie congénitale rare, due à une mutation du gène ATP7A codant pour la protéine Menkes ou protéine ATP7A. Elle est responsable du transport du cuivre dans l'organisme au niveau de l'entérocyte. La protéine devient nonfonctionnelle et une carence en cuivre s'installe au niveau du foie et du cerveau. Cette maladie est plus connue sous le nom de « maladie des cheveux crépus » du fait de l'aspect des cheveux de l'enfant. Seuls les garçons sont atteints et leur survie ne dépasse pas les 6 ans. Les caractéristiques de ce syndrome sont un développement anormal du cerveau (encéphalopathies), associé à un retard mental et physique, une hypothermie (Guiraud et al., 2003). Intervenant dans les processus inflammatoire et antioxydant du cartilage, les effets d'un apport en cuivre ont été principalement étudiés dans la prise en charge de l'arthrose chez la personne âgée.