

Departement de Biochimie de l'Institut Espagnol de Physiologie et Biochimie.
Section de Spectrographie de l'Institut "De Gregorio Rocasolano"
Madrid. (Espagne)

La teneur en oligoelements des tissus humains normaux et pathologiques *

par

A. Santos-Ruiz, F. Fernández-Sánchez, M. Dean-Guelbenzu et J. M. López-Arcona

(Recibido para publicar el 29 de septiembre de 1958)

Introduction

Diverses recherches ont déjà été effectuées sur les oligo-éléments contenus dans les substances biologiques d'origine humaine.

L'importance de ce sujet paraît indéniable, étant donné que l'analyse des tissus normaux et pathologiques a, dans certains cas, révélé d'importantes différences dans la teneur de quelques éléments catalytiques. Il faut reconnaître qu'il est actuellement difficile d'expliquer la cause de ces modifications et leur rapport avec les maladies.

Parmi les tissus pathologiques étudiés, on s'est spécialement intéressé aux tissus néoplasiques, probablement à cause de l'importance de tout ce qui concerne au cancer.

Entre les travaux traitant de ce problème ressortent spécialement ceux de : CRISTOL (1), HEATH (2), ADDINK (3), VALLÉE et ALTSCHULE (4), & TIETZ, HIRSCH et NEYMAN (5).

Il faut également tenir compte qu'il y a déjà quelque temps qu'on spéculé sur le «possible» pouvoir cancerigène de certains éléments chimiques, tels que l'aluminium, le cobalt, le cuivre, le chrome, le nickel, l'argent et le plomb. Divers auteurs, spécialement SPIRA (6), BETTS (7), SCHINZ et MEHLINGER (8), STEINER (9), HURPER (10), OPPENHEIMER (11), GUYER et MOHS (12), WALBUM (13) et ZOLLINGER (14), se sont occu-

* Communication to the 4th International Congress of Biochemistry, Wien, September, 1958.

pés de ce problème, sur l'intérêt duquel nous ne croyons pas nécessaire insister.

Nous aussi avons eu l'occasion de nous occuper de ces questions et nous y travaillons depuis 1951. (15, 16, 17, 18, 19, 20 et 21).

Le but de cette communication est de mentionner quelques de nos résultats se rapportant aux oligoéléments contenus dans les tissus normaux et pathologiques et de faire quelques remarques a ce sujet.

Partie expérimentale

Nous avons déterminé (par la technique d'analyse spectrographique semiquantitative) la teneur en oligoéléments des centres des organes et tissus humains normaux et pathologiques ci-dessus mentionnés : utérus, ovaire, vagin, estomac (couches séreuse et séromusculaire), épiploon gastrocolique, glande mammaire, thyroïdes, placenta et kyste hydatidique.

Les prélèvements étudiés furent brûlés avec les précautions de rigueur, en employant d'abord un réchaud à gaz et ensuite un moufle électrique. Cette opération fut effectuée sans addition d'aucun reactif qui aurait pu faciliter l'incinération.

Pour obtenir les spectrogrammes, nous nous sommes servis d'un spectrographe Hilger, type Litrow, muni d'une optique de quartz. L'excitation fut donnée par arc à courant continu et nous avons employé des électrodes de carbone pur. Nous avons gradué la fonte de lumière du spectrographe à une largeur de 0.02 cm.

Nous avons travaillé de préférence dans la zone comprise entre les 2.500 et 3.500 Å et employé une plaque orthochromatique Valca, révétable aux rayons infra-rouges. Comme étalon de longueur d'onde, nous avons employé le spectre du fer.

Pour effectuer les lectures, nous nous sommes basés sur des échelles-type préparées à l'avance, et auxquelles nous avons comparé les problèmes.

Afin d'étudier les spectrogrammes, nous nous sommes référés aux Atlas de LÓPEZ AZCONA et de GATTERER et JUNKES, ainsi qu'aux tables de GOSLER.

Résultats obtenus

Le tableaux I, II et III, indiquent les résultats obtenus en ce qui concerne les tissus normaux, les tissus pathologiques et l'ensemble. La première colonne indique les éléments. La seconde, le pourcentage de fréquence pour la totalité des échan-

tillons. La troisième, les moyennes approximatives pour les oligoéléments étudiés. Une quatrième colonne indique cette moyenne en mg. par kg. de substance fraîche. Le tableau d'ensemble présente avant les moyennes, les limites maxima et minima des proportions entre lesquelles varie la teneur en chacun des éléments, dans l'ensemble des cendres analysées.

Etant donné qu'il s'agit d'une méthode semiquantitative, nous avons effectué nos calculs en prenant comme moyen pour les cendres 4,2 et pour le degré d'humidité 75 %.

Le bore étant la seule impureté des électrodes, nous n'en avons pas tenu compte ; quant à l'aluminium, nous nous sommes limités à indiquer sa présence dans tous nos échantillons, car il a été impossible d'évaluer plus précisément sa présence, pour des raisons d'ordre technique : par exemple, la chute assez fréquente de gouttes de métal fondu du cratère de l'électrode inférieure, ce qui présente un grand inconvénient pour la préparation des échelles de persistance. La présence du zinc n'a pas pu être déterminée que dans les carcinomes de l'utérus, ainsi que dans le tissu normal de ce même organe, selon les conditions indiquées dans un récent article (22).

TABLEAU I

Tissus normaux

Elements	% de fréquence	Moyenne	mg. par Kg. subst. dessec.	mg. par Kg. subst. fraîche
Ag	15	10^{-6}	0,04	0,01
Al	100	+	+	+
Ba	100	$\leq 10^{-4}$	$\leq 4,20$	$\leq 1,05$
Co	77	$\leq 10^{-3}$	$\leq 0,42$	$\leq 0,10$
Cr	7,1	$< 10^{-1}$	$< 4,20$	$< 1,05$
Cu	100	10^{-4}	4,20	1,05
Fe	100	$> 10^{-3}$	> 42	$> 10,5$
Li	95	$< 10^{-3}$	< 42	$< 10,5$
Mn	100	10^{-4}	4,20	1,05
Mo	36	$\leq 10^{-3}$	$\leq 0,42$	$\leq 0,10$
Ni	100	$\cong 10^{-4}$	$\cong 4,20$	$\cong 1,05$
Pb	100	$\leq 10^{-3}$	$\leq 0,42$	$\leq 0,10$
Si	100	$> 10^{-2}$	> 420	> 100
Ti	72	$< 10^{-4}$	$< 4,20$	$< 1,05$
V	43	$< 10^{-3}$	$< 0,42$	$< 0,10$
Zn	83	10^{-3}	42	10,5

Le tableau I, qui correspond aux tissus normaux, permet d'observer la présence dans tous les échantillons des éléments

suivants : aluminium, barium, cuivre, fer, manganèse, nickel, plomb et silicium. L'élément le plus rare est le chrome qui n'apparaît que dans 7,1 % des cendres, suivi par l'argent avec 15 % et le molybdène : 36 %. Restent le lithium (95 %), le zinc (85 %), le cobalt (77 %), le titane (72 %) et le vanadium (43 %).

TABLEAU II
Tissus pathologiques

Éléments	% de fréquence	Moyenne	mg. par Kg. subst. dessec.	mg. par Kg. subst. fraîche
Ag	42	10^{-6}	0,04	0,01
Al	100	+	+	+
Ba	100	$\leq 10^{-1}$	$\leq 4,20$	$\leq 1,05$
Co	47	$< 10^{-3}$	$< 0,42$	$< 0,10$
Cr	22	$\leq 10^{-1}$	$\leq 4,20$	$\leq 1,05$
Cu	100	$\geq 10^{-4}$	$\geq 4,20$	$\geq 1,05$
Fe	100	$> 10^{-3}$	> 42	$> 10,5$
Li	80	$< 10^{-3}$	< 42	$< 10,5$
Mn	100	10^{-1}	4,20	1,05
Mo	26	$< 10^{-3}$	$< 0,42$	$< 0,10$
Ni	96	$\geq 10^{-4}$	$\geq 4,20$	$\geq 1,05$
Pb	98	10^{-5}	0,42	0,10
Si	100	$> 10^{-2}$	> 420	> 105
Ti	27	$> 10^{-4}$	$> 0,42$	$> 0,10$
V	40	10^{-6}	0,04	0,01
Zn	100	$> 10^{-3}$	> 42	$> 10,5$

Le tableau II indique les valeurs correspondant aux tissus pathologiques. L'aluminium, le barium, le cuivre, le fer, le manganèse, le silicium et le zinc sont constants. Les éléments les plus rares sont le chrome (22 %), le molybdène (26 %) et le titane (26 %). Il est toutefois à remarquer une augmentation dans le pourcentage de chrome, par rapport aux tissus normaux (7,1 %). La même remarque s'applique à l'argent. Le zinc n'apparaît également en plus grande quantité, surtout dans les carcinomes.

Comme on le voit, il n'y a guère de différence appréciable entre les divers oligoéléments ; le pourcentage de cobalt et de titane est en basse, tout en restant dans les mêmes limites.

Le tableau III groupe les données concernant l'ensemble des échantillons analysés, y compris ceux des tissus normaux et pathologiques. Ce tableau comprend également les limites maxima et minima de sensibilité pour chaque élément.

On peut observer que, d'une manière générale, les oligoéléments qui se rencontrent le plus rarement sont : le chrome

TABLEAU III

Tableau d'ensemble

Elements	% de fréquence	Limites		Moyenne	mg. par Kg. subst. dess.	mg. par Kg. subst. fraîche
Ag	34	$>10^{-3}$	$<10^{-6}$	10^{-6}	0,04	0,01
Al	100	+		+	+	+
Ba	100	$\leq 10^{-1}$		$\leq 10^{-1}$	$\leq 4,20$	$\leq 1,05$
Co	56	10^{-3}	$<10^{-3}$	$<10^{-3}$	$<0,42$	$<0,10$
Cr	20	10^{-1}	$<10^{-4}$	$\leq 10^{-1}$	$\leq 4,20$	$\leq 1,05$
Fe	100	10^{-1}	10^{-4}	$>10^{-3}$	>42	$>10,5$
Li	93	$>10^{-3}$	$<10^{-1}$	$\leq 10^{-1}$	$\leq 4,20$	$\leq 1,05$
Mn	100	10^{-3}	10^{-4}	10^{-1}	4,20	1,05
Mo	30	10^{-3}	10^{-3}	10^{-3}	0,42	0,10
Ni	96	10^{-3}	$<10^{-3}$	$\leq 10^{-1}$	$\leq 4,20$	$\leq 1,05$
Pb	98	10^{-1}	$<10^{-3}$	10^{-3}	0,42	0,10
Si	100	10^{-1}	10^{-3}	$>10^{-3}$	>420	>105
Tl	46	10^{-3}	$<10^{-3}$	$>10^{-3}$	$>0,42$	$>0,10$
V	35	10^{-3}	10^{-6}	10^{-6}	0,04	0,01
Zn	98	$>10^{-3}$	10^{-3}	$>10^{-3}$	>42	$>10,5$

(20 %), le molybdène (30 %), l'argent (34 %) et le vanadium (35 %). Les valeurs les plus considérables correspondent au fer et silicium (jusqu'à 10^{-1}) et les plus faibles à l'argent et au vanadium (10^{-6}).

L'aluminium, le barium, le cuivre, le fer, le manganèse et le silicium se trouvent dans tous les échantillons, suivis par le zinc, le plomb, le nickel et le lithium.

Conclusions

L'examen des valeurs ci-dessus mentionnées permet d'arriver aux conclusions suivantes :

1.° Les éléments pratiquement constants dans les tissus, quelle que soit leur origine, sont : l'aluminium, le barium, le cuivre, le fer, le manganèse, le plomb et le silicium.

Le zinc, le nickel et le lithium se trouvent avec une grande fréquence ; étant suivis par, le cobalt, le vanadium et l'argent ; les plus rares sont le chrome et le molybdène.

2.° Parmi les oligoéléments respiratoires, c'est le fer qui se trouve généralement en plus grande proportion dans l'ensemble, suivi par le cuivre et le manganèse.

3.° En ce qui concerne les résultats obtenus pour les tissus normaux et pathologiques, il n'y a guère de différence entre la plupart des éléments chimiques déterminés. Toutefois, cer-

tains d'entre eux, montrent de sensibles variations ; à savoir, le chrome, le molybdène, l'argent et le zinc.

4.° Le chrome et le molybdène apparaissent avec plus d'intensité dans les tissus carcinomateux de l'utérus que dans les tissus sains du même organe. Il en est de même de l'argent. En ce qui concerne le zinc, nous avons constaté des quantités plus élevées dans les tissus carcinomateux que dans les tissus miomateux et normaux.

Resumé

On a déterminé la teneur en oligoéléments, par technique spectrographique, dans les cendres des organes et tissus humains normaux et pathologiques suivants : utérus, ovaire, vagin, estomac (couches muqueuse et séromusculaire), omentum gastrocolique, glande mammaire, thyroïde, placenta, et kyste hydatique.

Les éléments pratiquement constants dans les différents tissus de n'importe quelle origine sont les suivants : aluminium, barium, cuivre, fer, manganèse, plomb et silicium ; ceux-ci sont moins fréquents : zinc, cobalt, lithium, nickel, argent, titane et vanadium, tandis que le chrome et molybdène sont très rares.

Des oligoéléments respiratoires c'est le fer qui se trouve couramment à maximum proportion en mêlé, suivi par le cuivre et manganèse.

Et quant à l'étude comparative des données obtenues en tissus normaux et tissus pathologiques on ne trouve pas de différences dans la majorité des éléments chimiques déterminés. Pourtant on trouve des variations sensibles dans quelques uns comme le chrome, molybdène, argent et zinc.

Le chrome et molybdène apparaissent plus intensivement dans les tissus carcinomateux, et on observe une légère augmentation de l'argent dans les carcinomes de l'utérus.

Quant au zinc la quantité est plus grande dans les carcinomateux que dans les myomateux et normaux.

Bibliographie

- (1) CRISTOL, P. : *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **5**, 23, 1923.
- (2) HEATH, J. C. : *Nature*, **164**, 1.055, 1949.
- (3) ADDINK, N. W. H. : *Nature*, **166**, 693, 1950.
- (4) VALLEE, B. L., et ALTSCHULE, M. D. : *Pshysiol. Rev.* **29**, 370, 1949.
- (5) TIETZ, N. W., HIRSCH, F. P. et NEYMAN, B. : *J. Am. Med. Assoc.*, **165**, 2.187, 1957.
- (6) SPIRA, L. : *Clinical Aspect of Chronic Poisoning by Aluminium and Its Alloys*. London, Bale Sons and Dennielson Ltd. 1933.
- (7) BETTS, C. T. : *Aluminium in Soil, in Vegetation, in Animals and in Human Beings*. Toledo, Ohio, Research Publishing Co., 1928.
- (8) SCHINZ, H. R., et UEHLINGER, F. : *Krebsforsch.* **52**, 425, 1942.
- (9) STEINER, P. E. : *Med. Surg.* **1**, 269, 1947.
- (10) HUEPER, W. C. : *Texas Rep. Biol. Med.* **10**, 167, 1952.
- (11) OPPENHEIMER, B. S., et col. : *Cancer Res.* **16**, 439, 1956.
- (12) GUYER, M. F., et MOHS, F. E. : *Arch. Path.* **15**, 796, 1933.

- (13) WALBUM, L. B. : *Ztschr. Krebsforsch.* **31**, 1, 1930.
- (14) ZOLLINGER, H. V. : *Arch. Path. Anat.* **323**, 694, 1953.
- (15) LÓPEZ AZCONA, J. M., SANTOS-RUIZ, A., et DEAN GUEL BENZU, M. : *Rev. Esp. Fisiol.* **8**, 13, 1952.
- (16) SANTOS-RUIZ, A., DEAN GUEL BENZU, M., et LÓPEZ AZCONA, J. M. : *R. esp. Fisiol.*, **8**, 49, 1952.
- (17) DEAN GUEL BENZU, M., LÓPEZ AZCONA, J. M., et SANTOS-RUIZ, A. : *R. Esp. Fisiol.* **8**, 117, 1952.
- (18) LÓPEZ AZCONA, J. M., SANTOS-RUIZ, A., et DEAN GUEL BENZU, M. : *R. Esp. Fisiol.* **8**, 149, 1952.
- (19) SANTOS-RUIZ, A., DEAN GUEL BENZU, M., et LÓPEZ AZCONA, J. M. : *R. Esp. Fisiol.* **8**, 207, 1952.
- (20) SANTOS-RUIZ, A. : *Pontificiae Academiae Scientiarum. Scripta Varia*, **14**, 389, 1956.
- (21) FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, F. : *Tesis doctoral*. Facultad de Farmacia, Madrid, 1957.
- (22) FERNÁNDEZ, SÁNCHEZ, F., LÓPEZ AZCONA, J. M., et SANTOS-RUIZ, A. : *R. Esp. Fisiol.* **14**, 1, 1958.