

Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 20 décembre 2017

par

Claire PICAUD

née le 25 février 1992, à Montluçon

**OLIGO-ÉLÉMENTS : EXCÈS, CARENCES ET
CONSEIL OFFICINAL**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Nicolas PICARD

M^{me} Françoise MARRE-FOURNIER, maître de conférences

M^{me} Marianne LEMAIRE, docteur en pharmacie

Président

Juge

Juge





Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le <20 décembre 2017>

par

Claire PICAUD

née le 25 février 1992, à Montluçon

**OLIGO-ÉLÉMENTS : EXCÈS, CARENCES ET
CONSEIL OFFICINAL**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Nicolas PICARD

M^{me} Françoise MARRE-FOURNIER, maître de conférences

M^{me} Marianne LEMAIRE, docteur en pharmacie

Président

Juge

Juge



Liste des enseignants

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

VICE-DOYEN : Madame le Professeur Catherine **FAGNERE**

ASSESEURS : Madame le Professeur Sylvie **ROGEZ**
Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE – CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE – PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE



ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine (renouvelé jusqu'au 01.11.2018)
HEMATOLOGIE

JOST Jérémy (01.11.2016 pour 2 ans)
PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

CHEMIN Guillaume BIOCHIMIE FONDAMENTALE

CLEDAT Dominique CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise PHARMACOLOGIE

FROISSARD Didier BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE

FABRE Gabin CHIMIE PHYSIQUE – PHYSIQUE

GRIMAUD Gaëlle CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT

JAMBUT Anne-Catherine CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE

LEGER David BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MARION-THORE Sandrine CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

MARRE-FOURNIER Françoise BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE



MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BONNET Julien	(01.10.2016 au 31.08.2018) PHARMACOLOGIE
LAVERDET Betty	(1.09.2016 au 31.08.2018) PHARMACIE GALENIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques (jusqu'au 30/09/2019)
DREYFUSS Gilles (jusqu'au 30/09/2019)
MOESCH Christian (1 ^{er} janvier 2017-1 ^{er} janvier 2019)



Remerciements

À Monsieur Nicolas PICARD,

Professeur de Pharmacologie, à l'Université de Limoges.

Je tiens à vous remercier de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie également pour la qualité de vos enseignements au cours de mon cursus universitaire et pour votre pédagogie.

À Madame Françoise MARRE-FOURNIER,

Maître de conférences en Biochimie et Biologie Moléculaire, à l'Université de Limoges.

Je vous remercie, tout d'abord, d'avoir accepté de diriger ma thèse. Ensuite, je vous adresse mes remerciements les plus sincères pour votre disponibilité, votre soutien et vos conseils tout au long de ce travail. Enfin, pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises au cours de mon parcours universitaire, soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

À Madame Marianne LEMAIRE,

Pharmacien titulaire d'officine à Limoges.

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites, en acceptant d'être membre de ce jury. Je tiens également à vous remercier très sincèrement pour votre confiance depuis toutes ces années, pour votre gentillesse et pour la qualité très complète de la formation que vous avez su me prodiguer à la pharmacie. Je vous suis extrêmement reconnaissante, à vous et à Madame ROBERT, et c'est un honneur pour moi de pouvoir continuer à apprendre et progresser à vos côtés.

À mes parents.

Maman, Papa, je vous remercie de m'avoir donné les moyens de réussir, de m'avoir encouragée et réconfortée pendant ce travail et au cours de toutes mes années d'études. Je tiens également à vous remercier pour la confiance que vous avez toujours eue en moi et pour les valeurs que vous m'avez inculquées.

À mon frère.

François, je te remercie pour ton soutien et pour tes encouragements. Merci d'être là pour moi Craputchinos.



À Gaëlle et Karine.

Un grand merci, les filles, pour tous ces bons moments passés à la pharmacie et en dehors, pour votre sympathie, votre écoute et pour tous les conseils et connaissances que vous m'avez apportés au fil du temps.

À mes p'tits culs adorés, Camille L., Camille N., Camille S., Lisou, Lucie, Marjo, Philou.

Merci pour ces années de fac au top. De très bons souvenirs à vos côtés, les nouveaux restent à écrire ! J'espère que le lien fort qu'on a pu tisser ensemble au cours de ces années sera durable.

À Anaïs, Charlyne, Cécile, Mathilde.

Merci pour votre soutien et pour vos encouragements les girls. Merci également pour tous les moments partagés depuis ces nombreuses années et ceux qui restent à venir.

À Clément.

Mon Nagnou, merci pour tout. Merci pour ton amour, pour ton soutien et pour tes encouragements. Merci d'être à mes côtés, d'être là pour moi.

À toutes celles et ceux que j'oublie forcément, merci pour tout.



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Sommaire

Introduction	15
I. Généralités sur les oligo-éléments.....	17
I.1. Définition.....	17
I.2. Classification.....	18
I.3. L'oligothérapie et ses différentes approches	19
I.4. Mode d'action des oligo-éléments	27
I.5. Métabolisme des oligo-éléments.....	32
I.6. Apports nutritionnels conseillés et sources en oligo-éléments.....	35
II. Excès et carences en oligo-éléments	38
II.1. Excès en oligo-éléments et toxicité	38
II.2. Des déficits à l'origine de manifestations pathologiques.....	45
III. Oligo-éléments dans le conseil officinal.....	66
III.1. Règles de base pour le conseil en oligothérapie	66
III.2. La complémentation en oligo-éléments	76
IV. Le cuivre	97
IV.1. Métabolisme	97
IV.2. Rôle du cuivre dans l'organisme.....	100
IV.3. Besoins, apports recommandés et principales sources d'apport.....	107
IV.4. Anomalies du métabolisme du cuivre	108
IV.5. Cuivre et stress oxydant	115
Conclusion	123
Références bibliographiques	125
Annexes	134
Serment de Galien	143



Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique
Al : aluminium
Ag : argent
AMM : autorisation de mise sur le marché
ANC : apport nutritionnel conseillé
ATOX-1 : antioxydant protein-1
Au : or
Bi : bismuth
BNM : besoin nutritionnel moyen
CCS : copper chaperone of superoxide dismutase
Cr : chrome
CRT1 : copper transporter-1
Co : cobalt
COX 17 : cytochrome C-oxidase copper chaperone
Cu : cuivre
Cu/Zn-SOD : superoxyde dismutase à cuivre et à zinc
DOPA : dihydroxyphénylalanine
ERO : espèces réactives de l'oxygène
Fe : fer
F : fluor
GPx1 : glutathion peroxydase
HbA1c : hémoglobine glyquée
I : iode
IGF-1 : insulin-like growth factor-1
LDL : low density lipoprotein
Li : lithium
Mn : manganèse
Mn-SOD : superoxyde dismutase à manganèse
Mo : molybdène
NAD : nicotinamide adénine dinucléotide
NADP : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
Ni : nickel



Se : sélénium

Si : silicium

Sn : étain

SOD : superoxyde dismutase

TBG : thyroxine binding globulin

TfR : transferrin receptor

TSH : thyroid-stimulating hormone

V : vanadium

VME : valeur moyenne d'exposition

VLCT : valeur limite à court terme

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

Zn : zinc



Table des illustrations

Figure 1 : Corrélation entre l'activité biologique d'un oligo-élément et sa concentration [2]...27	27
Figure 2 : Graphique représentant la tension musculaire au passage d'un potentiel d'action dans une cellule musculaire contractile [23]30	30
Figure 3 : Structure d'une métallothionéine (groupements thiols de ses cystéines saturés, ici, en cadmium) [31].....34	34
Figure 4 : Doses employées et indications de la complémentation et de la supplémentation en oligo-éléments77	77
Figure 5 : Utilisation cellulaire du cuivre [87].....98	98
Figure 6 : Étapes du métabolisme du cuivre [63]100	100
Figure 7 : Mode d'action de la lysyl-oxylase au niveau des fibres de collagène [90].....102	102
Figure 8 : Voie de synthèse des mélanines [91]103	103
Figure 9 : Réaction catalysée par la dopamine-β-hydroxylase [3].....103	103
Figure 10 : Recyclage du fer par un macophage de la rate [95].....105	105
Figure 11 : Recyclage et stockage du fer dans une cellule de Kupffer [95].....106	106
Figure 12 : Dysmorphie craniofaciale et aspect remarquable des cheveux chez un nouveau-né atteint d'une forme sévère de maladie de Menkès [96].....109	109
Figure 13 : Pili torti observé en microscopie optique sur les cheveux d'un nouveau-né atteint d'une forme sévère de maladie de Menkès [96]109	109
Figure 14 : Photo à la lampe à fente de l'œil droit d'un patient atteint de la maladie de Wilson, montrant un anneau de Kayser-Fleischer [99]112	112
Figure 15 : Production mitochondriale et devenir de l'anion superoxyde [101].....117	117
Figure 16 : Transports d'électron au cours de l'activité de la Cu/Zn-SOD [104]118	118
Figure 17 : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés [102].....120	120
Figure 18 : Conséquences de l'attaque radicalaire de l'ADN par le radical hydroxyle [102] 121	121
Figure 19 : Systèmes enzymatiques antioxydants impliquant des oligo-éléments dans la lutte contre les radicaux libres [28].....136	136
Figure 20 : Balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants [28]136	136
Figure 21 : Relations entre les maladies et le stress oxydant [28]137	137

Table des tableaux

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques des quatres diathèses de J. Ménétrier et du syndrome de désadaptation [2], [9], [14].....	25
Tableau 2 : Apports nutritionnels conseillés en certains oligo-éléments selon l'âge et le sexe de la population française, et leur limite de sécurité [4], [27], [32].....	35
Tableau 3 : Besoins, ANC et apports estimés en certains oligo-éléments chez l'adulte français et leur limite de sécurité [4], [32].....	36
Tableau 4 : Synthèse des principales sources alimentaires d'oligo-éléments	37
Tableau 5 : Manifestations pathologiques rencontrées dans les intoxications aiguës par inhalation ou par ingestion de certains oligo-éléments.....	39
Tableau 6 : Manifestations pathologiques rencontrées dans les intoxications chroniques par contact cutanée, inhalation ou ingestion de certains oligo-éléments.....	41
Tableau 7 : Aptitude de quelques végétaux à accumuler des oligo-éléments (exemple du zinc, du cuivre et du nickel) [43]	44
Tableau 8 : Liste des principaux composés inhibiteurs de l'absorption d'oligo-éléments.....	54
Tableau 9 : Possibles interactions entre oligo-éléments [2], [9]	55
Tableau 10 : Principaux composés chimiques inorganiques rencontrés en oligothérapie [29]	67
Tableau 11 : Principales interactions affectant l'absorption, donc la biodisponibilité, de chaque oligo-élément [2]–[4], [9], [14].....	75
Tableau 12 : Prise en charge des infections récidivantes des voies aériennes supérieures chez l'enfant [2]	81
Tableau 13 : Apports nutritionnels conseillés en cuivre ($\text{mg}\cdot\text{j}^{-1}$) selon l'âge et le sexe [4]....	107



Introduction

L'usage thérapeutique des oligo-éléments a débuté, de manière empirique, dès l'Antiquité. En effet, dès cette époque, des civilisations ont pu percevoir, par intuition, les propriétés tant bénéfiques que toxiques des éléments minéraux et des oligo-éléments. Par exemple, elles ont pu constater que l'eau contenue dans des récipients d'argent restait potable plus longtemps. Ainsi, bien avant que ne soient démontrées les propriétés bactéricides de l'argent, ce métal était employé comme conservateur. Par ailleurs, les Romains utilisaient le soufre afin de traiter les dermatoses et les Égyptiens s'étaient aperçu que le zinc, une fois appliqué sur une plaie, permettait de stimuler le processus de cicatrisation. Plus tard, au Moyen Âge, le moine Basile Valentin aurait réussi à soigner le goitre de ses patients en leur administrant des éponges marines, véritables réservoirs d'iode. Ainsi, sans le savoir et sans en connaître encore les fondements scientifiques, tous pratiquaient l'oligothérapie. [1]

Par la suite, en 1528, c'est avec Paracelse, médecin et alchimiste suisse, que l'on a retrouvé l'utilisation de sept métaux en thérapie (argent, cuivre, étain, fer, mercure, or, plomb). Il préparait des sceaux pour diverses affections, il fondait les métaux puis appliquait la feuille ainsi obtenue sur la partie lésée. [2]

Mais, ce n'est que vers la fin du XIX^e siècle que le mystère sur les oligo-éléments se lève peu à peu. Gabriel Bertrand, chimiste et biologiste français, travaillait à l'Institut Pasteur de Paris sur la composition des tissus vivants ainsi que sur les réactions qui caractérisent leurs activités biologiques. En 1894, ses travaux se sont révélés concluants puisqu'il démontra l'existence de traces de minéraux et mit en lumière le rôle essentiel des oligo-éléments comme biocatalyseurs dans la biologie végétale et animale. Il les baptisa « oligo-éléments » puisqu'ils sont présents en quantités infimes dans l'organisme et que la racine grecque « oligos » signifie « petit » ou « peu abondant » illustrant alors ce concept scientifique novateur [1]. L'opinion de l'époque estimait que les éléments minéraux présents sous forme de traces constituaient des impuretés. En opposition ouverte, Gabriel Bertrand affirma que *« l'organisme apparaît comme une sorte d'oligarchie dans laquelle d'énormes masses d'éléments passifs sont dominées par un petit nombre d'éléments catalyseurs »*.

Cette découverte constitue le point de départ de la science des oligo-éléments et de la naissance de l'oligothérapie et de ses différentes approches. En effet, par la suite, dans les années 1920, J.U. Sutter utilisa une préparation huileuse à base de manganèse et de cuivre afin de traiter avec succès un eczéma et un asthme bronchique. Puis, dans les années 1930, un médecin français, Jacques Ménétrier, expérimenta la préparation de Sutter sur la tuberculose. Il parvint à des résultats favorables sur un groupe de patients, ces derniers présentant tous des caractéristiques bien définies. En reprenant également les travaux de Gabriel Bertrand et en poursuivant ses études sur de multiples cas, Ménétrier définit les bases de l'oligothérapie catalytique, ce qui constitue la première utilisation systématique des oligo-éléments. Plus tard, dans les années 1950, la naissance de la science de l'alimentation permet le développement de l'oligothérapie nutritionnelle qui détermine le rôle physiologique des oligo-éléments ainsi que les besoins nécessaires au fonctionnement de l'organisme et met en lumière de possibles carences ou excès. Plus récemment, une troisième approche de l'oligothérapie est née, appelée oligothérapie pharmacologique, et elle se base sur l'administration d'éléments minéraux à doses élevées. [2]



Aujourd'hui, malgré encore des zones d'ombre, le rôle essentiel des oligo-éléments dans divers mécanismes biologiques est bien connu et leurs actions sur l'équilibre et le fonctionnement général du métabolisme ont été prouvées [3], [4]. Ainsi, toute carence en un oligo-élément peut perturber le fonctionnement cellulaire, ce qui va se traduire par l'apparition de troubles fonctionnels, troubles pouvant évoluer vers des atteintes organiques si la carence n'est pas prise en charge. [4], [5]

Néanmoins, la carence en oligo-éléments n'est pas la seule situation à générer des troubles biologiques et cliniques puisque, à l'inverse, les oligo-éléments peuvent se comporter comme de véritables toxiques lorsqu'ils sont en excès dans l'organisme.

Cela suscite une interrogation : quelles sont les causes des carences et des excès en oligo-éléments et quelles en sont leurs conséquences ?

Nous apporterons des réponses à cette question dans la deuxième partie de ce travail, après avoir abordé, dans un premier temps, des généralités concernant les oligo-éléments.

La troisième partie sera consacrée aux oligo-éléments dans le conseil officinal et il sera notamment vu que le pharmacien a un rôle à jouer, au comptoir, dans la prise en charge préventive des carences en oligo-éléments. Cette partie sera également l'occasion de montrer que l'oligothérapie constitue une médecine alternative intéressante dans le traitement de divers troubles fonctionnels au comptoir et des protocoles de traitement seront présentés.

Ce travail se terminera sur l'étude spécifique d'un oligo-élément dans l'organisme, le cuivre. Étant donné que son rôle dans les mécanismes biologiques est moins bien connu que celui du fer ou de l'iode par exemple, il est apparu intéressant de le développer, d'autant plus que de nombreux compléments alimentaires en contiennent.



I. Généralités sur les oligo-éléments

Cette première partie sera destinée à introduire le sujet puisqu'elle portera sur des généralités concernant les oligo-éléments, données qui sont indispensables pour la compréhension de la suite de cet exposé.

Le terme « oligo-élément » sera, dans un premier temps, défini. Deux groupes d'oligo-éléments seront ensuite distingués avant d'aborder les différentes approches de l'oligothérapie. Par la suite, le mode d'action ainsi que le métabolisme des oligo-éléments dans l'organisme seront précisés puis, dans un dernier temps, les apports nutritionnels conseillés en France seront présentés et accompagnés d'une synthèse des principales sources alimentaires d'oligo-éléments.

I.1. Définition

Dans le corps humain, on distingue trois groupes d'éléments chimiques :

- les éléments plastiques ou de structure qui composent la masse tissulaire : carbone, oxygène, azote et hydrogène ;
- les macro-éléments, ou éléments minéraux, qui sont retrouvés dans l'organisme sous forme d'électrolytes, d'oxydes et de sels minéraux : calcium, magnésium, phosphore, potassium, sodium et soufre ;
- les éléments-trace, parmi lesquels on retrouve les oligo-éléments. Ils sont présents en très faible quantité dans l'organisme, leur concentration étant inférieure à 1 mg/kg de poids corporel. [6], [7]

La différenciation entre macro-éléments et éléments-trace se base sur leur quantité dans l'organisme : les éléments minéraux sont abondants et quantifiables en dizaines voire en centaines de grammes dans l'organisme tandis que les éléments-trace sont retrouvés en quantité plus faible, de l'ordre du milligramme. [8]

Les éléments plastiques et minéraux constituent à eux seuls plus de 99% de tous les éléments chimiques de l'organisme ce qui laisse une place négligeable aux éléments-trace et plus particulièrement aux oligo-éléments qui sont pourtant nécessaires au fonctionnement du corps humain. [2]

Les oligo-éléments sont des corps simples, inorganiques appartenant aux métaux ou aux métalloïdes, présents en très petite quantité dans l'organisme, et pour lesquels il a été démontré qu'ils sont nécessaires à la vie. Ils ne sont pas synthétisés par le corps humain, ils devront donc être obligatoirement apportés par l'alimentation. [9], [10]



I.2. Classification

Dans la littérature, les termes d'élément-trace et d'oligo-élément sont parfois confondus. Cependant, il convient de les différencier puisque les oligo-éléments constituent une sous-famille des éléments-trace. Ainsi, on distingue deux groupes d'éléments-trace : les « essentiels » ou oligo-éléments et les « non essentiels ».

I.2.1. Les oligo-éléments ou éléments-trace dits essentiels

Un élément-trace est dit « essentiel » s'il est nécessaire à la vie, sa carence entraînant soit la mort de l'individu, soit un dysfonctionnement grave de son organisme. En utilisant une définition plus large, on peut considérer comme « essentiel » tout élément minéral dont la carence a pour conséquence l'altération d'une ou plusieurs fonctions de l'organisme, ces dernières pouvant être corrigées par un apport adéquat. [2]

Les éléments-trace sont « essentiels » s'ils répondent aux critères fixés par Cotzias (1967) :

- ils sont présents dans tous les tissus sains de tous les organismes vivants : c'est l'universalité ;
- ils sont présents à une concentration relativement constante dans tous les tissus vivants : c'est l'homéostasie ;
- leur carence entraîne des anomalies structurales et fonctionnelles analogues dans de nombreuses espèces ;
- l'apport du seul élément prévient ou guérit les troubles engendrés par la carence de ce dernier.

En d'autres termes, W. Mertz propose, en 1981, une définition plus simple : « un élément est essentiel quand sa carence se traduit objectivement par un trouble fonctionnel et quand son apport à doses physiologiques [...] prévient ou guérit ce trouble ». [10], [11]

On dénombre quinze oligo-éléments ou éléments-trace classés comme « essentiels » : le chrome (Cr), le cobalt (Co), le cuivre (Cu), l'étain (Sn), le fer (Fe), le fluor (F), l'iode (I), le lithium (Li), le manganèse (Mn), le molybdène (Mo), le nickel (Ni), le sélénium (Se), le silicium (Si), le vanadium (V) et le zinc (Zn). [2]

I.2.2. Les éléments-trace dits non-essentiels

Les éléments-trace de ce deuxième groupe sont qualifiés de « non-essentiels » du fait qu'aucune action physiologique ne leur soit attribuée. Ils ne sont pas présents à l'état normal dans l'organisme mais ils possèdent, néanmoins, des propriétés pharmacologiques avérées d'où leur emploi dans le traitement de divers troubles dans le cadre de l'oligothérapie catalytique.



Ce groupe comprend notamment :

- l'aluminium (Al) qui est notamment utilisé dans le traitement du retard psychomoteur et intellectuel de l'enfant ;
- l'argent (Ag) qui est employé dans les états grippaux et infectieux notamment des voies aériennes supérieures ;
- le bismuth (Bi) qui est considéré comme l'élément-trace spécifique des manifestations inflammatoires et infectieuses, aiguës et chroniques, de la sphère ORL ;
- l'or (Au) qui possède des propriétés immunostimulantes et anti-inflammatoires expliquant son emploi dans les rhumatismes inflammatoires (arthrites et polyarthrite rhumatoïde). [2], [12]

I.3. L'oligothérapie et ses différentes approches

L'oligothérapie est une méthode thérapeutique qui se base sur l'administration d'éléments minéraux et d'éléments-trace généralement à faibles doses. [2]

Il existe trois tendances distinctes d'oligothérapie : l'oligothérapie « catalytique », l'oligothérapie « nutritionnelle » et enfin, l'oligothérapie « pharmacologique », cette dernière approche étant la seule qui ne respecte pas le principe de faibles doses.

I.3.1.1 L'oligothérapie « catalytique »

À partir de 1932, le Docteur Jacques Ménétrier, avec l'assistance d'une équipe de médecins et de biologistes, constitua les bases de la médecine fonctionnelle avec son ouvrage « La Médecine des Fonctions ». Il effectua des travaux de recherche clinique concernant les oligo-éléments sur plusieurs dizaines de milliers de dossiers de patients [9]. Il présenta l'intérêt de leur utilisation en médecine humaine et dégagna les indications propres à chacun d'eux. Ainsi née de ces travaux, l'oligothérapie catalytique, aussi appelée oligo-éléments fonctionnelle, représente la première utilisation systématique des oligo-éléments, utilisation qui se fait dans le cadre de la médecine des fonctions.

Au cours de ses recherches, J. Ménétrier a constaté que l'organisme est traversé par un flux continu de matière et d'énergie et que les réactions chimiques qui produisent matière et énergie au niveau cellulaire se font sous le contrôle exclusif des systèmes enzymatiques. L'activité de ces systèmes étant très ordonnée, tout blocage ou ralentissement au niveau des catalyses enzymatiques peut provoquer des pathologies. En effet, un blocage sur une première voie métabolique induirait des blocages ou ralentissements sur d'autres voies métaboliques à l'origine d'altérations cliniques fonctionnelles. Si ce blocage n'est pas levé, cela pourrait évoluer vers des lésions organiques. L'administration d'oligo-éléments, agissant comme biocatalyseurs, permet de lever ce blocage métabolique, de rétablir l'équilibre précédent et donc de prévenir ou traiter de possibles altérations fonctionnelles.



Il a également remarqué que les oligoéléments, utilisés comme biocatalyseurs, ont une activité régulatrice optimale à des doses de l'ordre du millionième de gramme, ce qui explique qu'ils agissent qualitativement et non quantitativement. L'oligothérapie catalytique se base donc sur l'utilisation, à très faibles doses, des oligo-éléments comme biocatalyseurs dans le traitement de manifestations fonctionnelles. [2], [9]

Dans la suite de ses travaux, le Docteur Ménétrier a regroupé ces manifestations fonctionnelles en quatre modes réactionnels ou diathèses et en un syndrome de « désadaptation ». Chaque diathèse correspond à un « terrain » particulier et chaque terrain prédispose à certaines maladies. Le terrain d'un individu est basé sur deux composantes : sa nature ou constitution, ce qui correspond à ce que l'individu est en naissant, et son évolution ou tempérament, qui représente ce que la personne devient par la suite. Ainsi, à sa naissance, un individu est strictement conforme à sa nature mais au cours du temps, son évolution vient se greffer sur cette nature originelle. Ce terrain comprend donc les caractéristiques cliniques et biologiques, ainsi que le comportement psychique et physique du patient. Par conséquent, chaque individu a un terrain propre à lui et son comportement devant la maladie va varier suivant ces deux composantes. [9], [13]

En d'autres termes, les diathèses sont des manières d'être, physiques et psychiques, relevant d'un état de santé qui prédispose à certaines maladies. Ainsi, dans des circonstances particulières de la vie, cette prédisposition physique et psychique est susceptible de déterminer un déséquilibre ou dysfonctionnement mineur à l'origine d'un trouble fonctionnel qui se situe entre l'état de santé et la maladie et qui pourra évoluer vers une pathologie organique s'il n'est pas pris en charge. [14]

La symptomatologie d'un patient est ainsi attribuée à une diathèse dominante, chacune des diathèses ayant des caractéristiques propres, ce qui permet de déterminer le traitement puisque pour chaque diathèse, il existe un oligo-élément ou le plus souvent une association d'oligo-éléments régulateurs de base et des oligo-éléments complémentaires. [2], [9]

I.3.1.1.1. Diathèse I – « Allergique » ou « Arthritique »

La diathèse allergique (ou arthritique) rassemble un ensemble de manifestations morbides essentiellement de type allergique qui sont souvent périodiques, de type aigu, mais rarement graves.

Sur le plan du comportement, le patient est optimiste, hyperactif et émotif mais dans des situations de stress, il peut devenir irritable et coléreux. Il est également paresseux, de mauvaise humeur et asthénique le matin contrairement au soir, où il est euphorique, en pleine forme voire infatigable.

Parmi les manifestations de cette diathèse, on retrouve fréquemment une symptomatologie allergique aiguë avec urticaire, œdème de Quincke, conjonctivite et rhinite allergiques, eczéma constitutionnel ou atopique ou encore asthme bronchique allergique. À côté de ces symptômes, d'autres manifestations peuvent également être décrites par le patient :

- migraine,
- algies rhumatismales diffuses et migrantes mais sans lésions ou déformations articulaires,
- troubles dyspeptiques, allergies alimentaires et colon irritable,

- hyperménorrhée et dysménorrhée,
- manifestations cliniques de l'hyperthyroïdie (nervosité, tachycardie, amaigrissement),
- troubles cardio-vasculaires avec éréthisme cardiaque accompagné de palpitations et d'hypertension artérielle symptomatique.

L'interrogatoire recherchera des antécédents allergiques (asthme, eczéma, urticaire...) et arthritiques, qu'ils soient personnels ou familiaux, puisque cette diathèse associe la notion de terrain et d'hérédité.

La diathèse I est retrouvée principalement chez les adolescents et individus jeunes. Ses symptômes ont tendance à diminuer voire disparaître vers la cinquantaine où ils vont possiblement être remplacés par des manifestations en rapport avec la diathèse III ou « dystonique ». Cette évolution vers la diathèse III se fera surtout si le style de vie de l'individu est désordonné et marqué par des excès alimentaires ou sexuels.

Le traitement biocatalyseur spécifique de la diathèse I est le manganèse et les éléments complémentaires utiles correspondent au soufre et à l'iode. [2], [9]

I.3.1.1.2. Diathèse II – « Hyposthénique »

La diathèse hyposthénique regroupe un ensemble de manifestations pathologiques qui ont, dans ce cas, tendance à devenir chroniques.

Au niveau comportemental, la diathèse II est dominée par le calme, la réflexion et la méthode. Cependant, le patient présente une certaine fragilité avec une tendance au pessimisme, une instabilité psychologique et un manque de résistance aux efforts physiques et intellectuels qui se traduit par des difficultés d'attention et des capacités mentales limitées. Physiquement, il décrit une tendance à l'épuisement qui croît au cours de la journée et à l'effort, jusqu'à l'asthénie le soir et un besoin important de sommeil.

Les manifestations morbides correspondent essentiellement à des infections récidivantes au niveau :

- des voies aériennes supérieures et de la sphère ORL, responsables de rhinites, pharyngites, angines, otites, sinusites ou encore bronchites ;
- respiratoire avec des bronchites asthmatiformes et un asthme chronique ;
- gastro-intestinal à l'origine de colite gauche avec alternance diarrhée-constipation, de sigmoïdite et de rectocolite ;
- de la sphère génito-urinaire avec des cystites récidivantes. Une hypoménorrhée, une oligoménorrhée ou une dysménorrhée peut également être retrouvée.

Cette diathèse est rencontrée principalement chez les sujets de moins de 35 ans qui subissent régulièrement des infections microbiennes. Les antécédents familiaux sont moins constants que dans la diathèse allergique mais à l'interrogatoire, il sera cependant recherché une notion de tuberculose puisqu'il existe, chez les individus hyposthéniques, une prédisposition à cette maladie.

La thérapie catalytique repose sur l'administration du complexe manganèse-cuivre et le cuivre est souvent associé comme oligo-élément complémentaire. [2], [9]

I.3.1.1.3. Diathèse III – « Dystonique » ou « Neuro-arthritique »

La diathèse dystonique, aussi appelée « neuro-arthritique », est définie comme l'amorce du vieillissement par J. Ménétrier puisqu'elle s'exprime le plus souvent après 40-50 ans. Elle est rarement primitive et succède le plus souvent à la diathèse jeune (diathèse I ou allergique). Cette évolution s'explique par le fait qu'à cet âge, des dysfonctionnements neuro-végétatifs s'installent et seraient causés par une inhibition catalytique du cobalt, expliquant alors l'emploi du complexe manganèse-cobalt comme catalyseur. L'« arthritique » de la diathèse I voit sa pathologie aggravée avec passage de ses troubles fonctionnels à des manifestations lésionnelles.

Concernant le comportement, sur le plan psychologique, le sujet est angoissé et ressent un sentiment de vieillissement et de ne plus pouvoir suffire à sa tâche. Par ailleurs, il présente une diminution de ses capacités intellectuelles et, plus particulièrement, une baisse de sa concentration et de sa mémoire. Physiquement, le sujet décrit une asthénie matinale accompagnée d'une sensation de fatigue qui croît tout au long de la journée, s'exprimant par une impression de pesanteur des membres inférieurs.

La diathèse dystonique regroupe des manifestations pathologiques provoquées par une dystonie du système neuro-végétatif :

- troubles de la circulation artérielle et veineuse périphérique : hypertension artérielle, claudication intermittente, maladie de Raynaud, acrocyanose, varices, paresthésies, crampes et pesanteur des membres inférieurs ;
- troubles gastro-intestinaux : gastro-duodénite, ulcère gastro-duodéal, dyskinésie des voies biliaires, colon irritable et météorisme.

Cette diathèse est ainsi caractérisée par un vieillissement global lésionnel. Il peut être à l'origine d'autres tendances morbides, notamment des manifestations de dégénérescence telles que des rhumatismes divers (cervicarthrose, lombarthrose, coxarthrose et gonarthrose) et des rhumatismes goutteux, des fibromyalgies mais aussi des troubles de la ménopause. Sur le plan psychologique, une angoisse, une insomnie et des troubles de l'humeur peuvent être décrits. Au niveau biologique, on peut noter une tendance à l'hyperuricémie (pouvant être responsable de goutte), à l'hyperazotémie et à l'hypercholestérolémie.

Le catalyseur spécifique de cette diathèse correspond à l'association manganèse-cobalt et les éléments complémentaires sont le cobalt, le magnésium, le potassium et le lithium. [2], [9]

I.3.1.1.4. Diathèse IV – « Anergique »

La diathèse anergique marque une phase avancée du vieillissement. Il s'agit de la diathèse la plus grave, dominée par le manque de vitalité et de capacité d'adaptation. Elle se caractérise par l'absence d'autodéfense, aussi bien sur le plan physique et psychique, et elle apparaît soit de façon insidieuse soit brutalement à la suite d'agressions variées (médicamenteuses, chirurgicales, psychologiques...). Elle peut parfois être transitoire et légère comme dans la convalescence, ou bien persistante notamment dans les situations qui précèdent des altérations lésionnelles.

Sur le plan du comportement physique, on assiste plus une atteinte de l'état général du patient que des symptômes locaux : baisse de la vitalité avec une asthénie globale ne

s'améliorant pas avec le repos et des accès de fatigue avant les repas. Au niveau intellectuel, on constate une perte progressive des facultés intellectuelles avec des troubles de l'attention, de la mémoire ou encore de la coordination aboutissant, psychologiquement, à une attitude générale de renoncement : le sujet présente un désintérêt pour l'entourage, une indifférence sexuelle, un désir de solitude, un sentiment d'absurdité de l'existence, il s'isole et déprime pouvant conduire, parfois, à son suicide.

Dans la diathèse anergique, la pathologie est importante. Les manifestations morbides se caractérisent par une réactivité réduite voire absente de la part de l'organisme vis-à-vis de la maladie. Parmi elles, on rencontre :

- un manque de réaction de l'organisme lors de convalescence, à la suite d'un traumatisme récent ou ancien ou encore en post-opératoire,
- des processus inflammatoires et infectieux à résolution lente,
- des processus inflammatoires et infectieux récidivants et ne répondant pas suffisamment au traitement pharmacologique,
- des états morbides divers (rhumatismes chroniques évolutifs, sénescence globale irréductible...) s'associant à une atteinte marquée de l'état général,
- des syndromes dépressifs.

La diathèse IV est le résultat d'une inhibition généralisée de la fonction de catalyse enzymatique et requiert un traitement avec l'association cuivre-or-argent. [2], [9]

Ces quatre diathèses, précédemment décrites, sont des modes réactionnels généraux. Leur particularité est qu'ils sont capables d'une progression évolutive. Ainsi, au cours du temps, on assiste à une évolution des premières diathèses vers les dernières. Un sujet peut progressivement passer de la diathèse I ou II, dites « diathèses de naissance » puisqu'elles sont déterminées par le patrimoine génétique et familiale, aux diathèses III et IV, dites « diathèses d'involution ». On parle aussi de « diathèses jeunes » pour les deux premières car elles traduisent la vitalité et la capacité de défense et d'adaptation tandis que les diathèses III et IV, appelées « diathèses vieilles », signent la diminution progressive de la vitalité.

Cependant, cette évolution peut être accélérée par d'autres facteurs : infections répétées, interventions chirurgicales, traumatismes physiques ou psychiques, abus alimentaires, sexuels ou encore abus de médicaments, surmenage physico-psychique, etc.

Toutefois, il est possible, en administrant précocement et de façon opportune l'oligo-élément correspondant à la diathèse « d'involution » du sujet, de revenir vers une diathèse plus « jeune ». Par exemple, un patient présentant les caractéristiques prématurées de la diathèse dystonique peut repasser à la diathèse allergique grâce à un apport de manganèse-cobalt. [2]



I.3.1.1.5. Le « syndrome de désadaptation »

Ce syndrome ne constitue pas véritablement une diathèse et ne fait pas non plus partie de l'une des quatre diathèses décrites précédemment, expliquant son classement à part, mais il peut, cependant, leur être associé.

Il a été décrit par J. Ménétrier et par le rhumatologue Henry Picard comme étant la difficulté d'adaptation des glandes endocrines aux stimuli hypophysaires, suivant l'axe hypophyso-génital et hypophyso-pancréatique.

Au niveau du comportement, le patient présente temporairement des capacités intellectuelles diminuées accompagnées, souvent, d'une alternance de périodes euphoriques et de périodes dépressives et d'irritabilité. Une asthénie cyclique par accès brusques et transitoires peut également être rencontrée.

Dans le syndrome de désadaptation en lien avec l'axe hypophyso-génital, peuvent se déclarer des retards de développement local ou général, une impuissance sexuelle fonctionnelle, des troubles ovariens et du cycle menstruel, une frigidité ou encore une énurésie.

Les manifestations pathologiques rencontrées dans le syndrome de désadaptation relatif à l'axe hypophyso-pancréatique sont la conséquence d'une altération du métabolisme glucidique :

- boulimie,
- malaise avant les repas et crises hypoglycémiques,
- somnolence post-prandiale,
- troubles pancréatiques avec colites droites et aérocolies.

Le régulateur endocrine du syndrome de l'axe hypophyso-génital est l'association zinc-cuivre alors que pour le second, il s'agit de l'association zinc-nickel-cobalt. [2], [9]



Tableau 1 : Résumé des caractéristiques des quatre diathèses de J. Ménérier et du syndrome de désadaptation [2], [9], [14]

	Diathèse I – « allergique » ou « arthritique »	Diathèse II – « hyposthénique »
Profil type	Adolescent et sujet jeune présentant des antécédents d'allergies	Sujet âgé de moins de 35 ans prédisposé aux infections récidivantes et à la morbidité tuberculeuse
Comportement	Optimiste, hyperactif, émotif et lors de stress : irritable et coléreux Sujet de mauvaise humeur, asthénique le matin et euphorique le soir	Calme, réfléchi, fragile et instable, faiblement résistant aux efforts physiques et intellectuels. Fatigabilité croissante la journée et à l'effort et asthénie le soir
Manifestations morbides	Symptomatologie aiguë et périodique principalement de type allergique : urticaire, rhinite, conjonctivite, eczéma...	Infections récidivantes au niveau ORL, respiratoire, gastro-intestinal et de la sphère génito-urinaire
Oligo-éléments : – régulateurs – complémentaires	Manganèse Soufre et Iode	Manganèse-Cuivre Cuivre
	Diathèse III – « dystonique » ou « neuro-arthritique »	Diathèse IV – « anergique »
Profil type	Sujet entre 40 et 50 ans décrivant les premiers signes du vieillissement organique	Sujet de tout âge, ayant un système immunitaire défaillant
Comportement	Angoissé avec sentiment de vieillissement, baisse de la concentration et de la mémoire Asthénie matinale et fatigue croissante la journée	Atteinte de l'état général : manque de vitalité, asthénie globale, baisse des facultés intellectuelles, attitude de renoncement, désintéret, isolement...
Manifestations morbides	Vieillessement global lésionnel avec troubles de la circulation et gastro-intestinaux, rhumatismes...	Déficiences de l'immunité à l'origine d'états infectieux et inflammatoires chroniques et récidivants, de syndromes dépressifs...
Oligo-éléments : – régulateurs – complémentaires	Manganèse-Cobalt Cobalt, Magnésium, Potassium et Lithium	Cuivre-Or-Argent -



	Syndrome de « désadaptation »
Profil type	-
Comportement	Baisse des capacités intellectuelles, alternance de phases euphoriques et dépressives avec asthénie cyclique par accès brusques.
Manifestations morbides	Liées à l'axe hypophyso-génital : impuissance, dysfonctions ovariennes et du cycle menstruel, énurésie... Liées à l'axe hypophyso-pancréatique : boulimie, malaise préprandial et somnolence après les repas...
Oligo-éléments : - régulateurs - complémentaires	Zinc-Cuivre pour le syndrome de l'axe hypophyso-génital et Zinc-Nickel-Cobalt pour celui de l'axe hypophyso-pancréatique -

I.3.1.2 L'oligothérapie « nutritionnelle »

Née dans les années 1950, l'oligothérapie nutritionnelle constitue la deuxième forme d'utilisation systématique des oligo-éléments et des éléments minéraux. Grâce à l'essor considérable de la science de l'alimentation à l'époque, le rôle physiologique de plusieurs oligo-éléments ainsi que leurs apports nécessaires ont été définis. Par ailleurs, il a été démontré que l'activité biologique d'un oligo-élément est directement liée à sa concentration dans l'organisme et qu'un apport insuffisant est susceptible d'entraîner un déficit voire une carence avérée dans l'organisme, se manifestant par des troubles biochimiques et cliniques et pouvant conduire jusqu'à la mort dans les cas les plus graves. À l'opposé, il a été constaté que l'apport excessif d'un élément peut engendrer l'apparition d'une toxicité, cette dernière pouvant être aussi bien cellulaire ou tissulaire qu'au niveau d'un organe tout entier.

L'oligothérapie nutritionnelle a pour but de corriger un déficit nutritionnel ou une carence en oligo-éléments ou en éléments minéraux au moyen d'un apport alimentaire adapté ou d'un apport exogène, sous forme de compléments, qui est de l'ordre du milligramme. [2], [14]

I.3.1.3 L'oligothérapie « pharmacologique »

Elle constitue l'approche la plus récente de l'emploi thérapeutique des éléments chimiques. Elle est fondée sur l'administration de doses en éléments minéraux et en oligo-éléments nettement plus élevées en comparaison à celles de l'oligothérapie catalytique et nutritionnelle, elle ne consiste donc pas à corriger des troubles fonctionnels ou une carence. En effet, les quantités employées sont de l'ordre d'une centaine de milligrammes voire du gramme, bien au-dessus des apports par l'alimentation, ce qui justifie le terme « pharmacologique ». Par ce fait, il est évident que l'activité thérapeutique est bien différente de celle obtenue par l'approche nutritionnelle. [2]

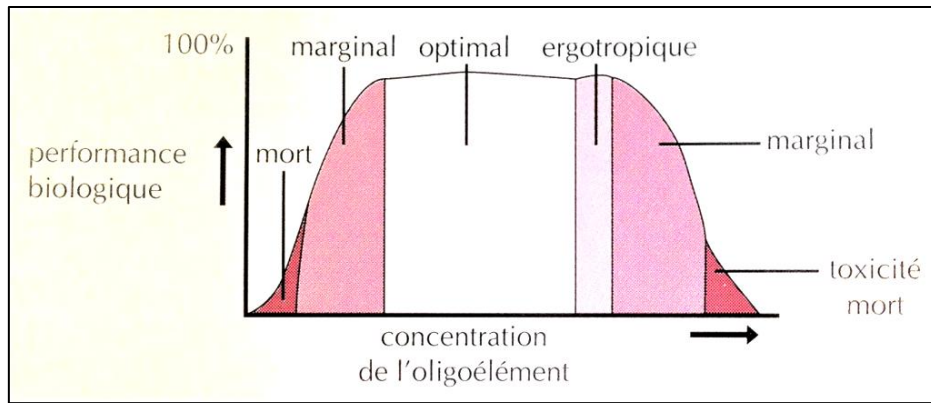


Figure 1 : Corrélation entre l'activité biologique d'un oligo-élément et sa concentration [2]

Ce graphique représente l'activité biologique optimale d'un oligo-élément en fonction de son apport et de sa concentration. Sur celui-ci, on remarque la présence d'une zone appelée « ergotrope » qui est située entre l'apport optimal et la zone toxique : c'est l'effet pharmacologique. Ainsi, les oligo-éléments sont comparables à des médicaments administrés comme traitement de pathologies bien précises. À titre d'exemples :

- le lithium est administré dans le traitement de la psychose maniaco-dépressive et des dépressions sévères et récidivantes, à une dose d'environ 500 mg par jour ;
- le sulfate de zinc peut être utilisé dans la prise en charge thérapeutique de la maladie de Wilson et de l'arthrite psoriasique [2] ;
- les sels d'or, quasiment abandonnés aujourd'hui, ont représenté le premier traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde dans les années 1920. [15]

L'oligothérapie pharmacologique ne sera pas abordée dans la suite de cet exposé puisque les doses élevées d'oligo-éléments qu'elle implique ne relèvent pas du conseil officinal. Seules les approches catalytique et nutritionnelle seront évoquées.

I.4. Mode d'action des oligo-éléments

Étant donné que les oligo-éléments interviennent dans de multiples réactions métaboliques, ils jouent un rôle à différents niveaux dans l'organisme. Six modes d'action ont été décrits et permettent de justifier le caractère indispensable des oligo-éléments dans le fonctionnement de l'organisme.

I.4.1. Certains ont une action enzymatique : les biocatalyseurs

Au niveau de la cellule, toute une cascade de nombreuses réactions chimiques, cataboliques ou anaboliques, élémentaires ou complexes, est catalysée et auto-réglée dans son fonctionnement au niveau de cycles métaboliques complexes mais organisés. Ces réactions sont ordonnées dans divers compartiments cellulaires, elles sont contrôlées et régulées par des systèmes enzymatiques. [9]

Chaque système enzymatique, appelé holoenzyme, correspond à l'assemblage d'un composé protéique (apoenzyme) et d'un cofacteur qui est soit une molécule organique (coenzyme) soit un ion métallique. L'holoenzyme est donc un complexe enzymatique activé par ses cofacteurs. Les enzymes sont dotées de propriétés catalytiques et constituent donc des catalyseurs de réactions métaboliques, la catalyse enzymatique correspondant à l'accélération d'une réaction chimique grâce à la présence d'une substance qui n'est ni consommée ni transformée au cours de la réaction. Il est ainsi facile de comprendre que les oligo-éléments, agissant comme cofacteurs, vont être indispensables pour accélérer ces réactions en s'associant aux enzymes et ceci, sans modifier l'équilibre final de la réaction. [2]

L'association avec l'enzyme va se faire de deux manières.

L'oligo-élément peut faire partie intégrante de l'enzyme. Il est alors intégré dans sa structure moléculaire et le complexe forme une « métallo-enzyme ». En général, aucun autre métal activateur n'est nécessaire pour que les métallo-enzymes fonctionnent. Il est important de noter que la liaison métal-enzyme est très forte et stable, elle est spécifique donc l'oligo-élément ne peut pas être remplacé par un autre en cas de carence, rendant alors le complexe enzymatique inactif.

Parmi ces métallo-enzymes, on trouve notamment :

- les cupro-enzymes : cytochrome C-oxydase, superoxyde dismutase 1 et 3...
- les zinco-enzymes : anhydrase carbonique, carboxypeptidase ...
- les métallo-enzymes à manganèse : pyruvate carboxylase, superoxyde dismutase 2...
- les métallo-enzymes à molybdène : xanthine oxydase. [5], [9], [14]

L'oligo-élément agit comme cofacteur de l'enzyme. Dans ce cas, il est relativement libre de l'enzyme et opère en tant qu'activateur, les deux étant reliés par une liaison « faible » et formant une « enzyme métallo-activée » ou « enzyme à activateur métallique ». C'est le cas le plus fréquemment rencontré. L'oligo-élément va se détacher puis se rapprocher de l'enzyme selon un rythme très rapide afin d'entrer en collision avec elle et l'activer pour qu'elle puisse enfin jouer son rôle enzymatique. La liaison qui les relie est cependant faible : l'ion métallique peut être capté par une autre molécule située à proximité, formant alors un complexe organo-métallique, ce qui inactive l'enzyme initialement activée par cet oligo-élément.

À la différence des métallo-enzymes, la liaison métal-enzyme est, ici, peu spécifique puisque différents oligo-éléments peuvent activer la même enzyme. Par ailleurs, un métal peut être le cofacteur de plusieurs enzymes. [5], [9], [14]

Étant donné qu'il existe une multitude d'enzymes métallo-activées dans l'organisme et que chacune exerce une fonction distincte, les oligo-éléments sont donc impliqués dans divers processus métaboliques. En voici quelques exemples :

- le zinc est le cofacteur de la 5- α réductase, enzyme intervenant dans le métabolisme de la testostérone. En activant cette enzyme, il permet la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone [5], [16] ;
- le cuivre intervient dans la synthèse de certaines fibres du tissu conjonctif comme cofacteur de la lysyl-oxydase. En effet, cette oxydase à cuivre joue un rôle central dans la réticulation des molécules d'élastine et de collagène et donc dans leur

maturation. Par cette action, le cuivre participe à la croissance des tissus qui en contiennent (paroi des vaisseaux sanguins, cartilages osseux, peau, etc) et à la régénération de la substance fondamentale du tissu conjonctif notamment lors de la réparation tissulaire faisant suite à une infection. L'action du cuivre est complémentaire à celle du manganèse (qui est aussi un cofacteur de la lysyl-oxydase) dans ces processus ce qui explique l'utilisation de l'association manganèse-cuivre dans l'hyperlaxité ligamentaire, l'ossification retardée ou encore dans les manifestations infectieuses [3], [14], [17], [18] ;

- le manganèse participe également à la production du cartilage articulaire : il agit comme cofacteur des glycosyltransférases, enzymes indispensables à la synthèse de certains protéoglycanes notamment l'aggrécane du cartilage. [14], [19]

I.4.2. Certains entrent dans la structure de vitamines

Quelques oligo-éléments sont intégrés dans la composition de vitamines et sont nécessaires à leur activité, ces vitamines jouant un rôle de coenzyme organique dans diverses réactions.

Le cobalt en est un exemple : il est complexé au sein du noyau corrine de la vitamine B₁₂, vitamine qui est une coenzyme intervenant dans de nombreuses réactions de transméthylation et d'isomérisation. [5], [20]

I.4.3. Certains ont une action hormonale

Les oligo-éléments agissent de deux façons au niveau hormonal. D'une part, ils peuvent être intégrés dans la structure moléculaire de l'hormone :

- certains font partie intégrante de cette structure par le biais de liaisons covalentes. C'est le cas de l'iode qui entre dans la composition des hormones thyroïdiennes ;
- d'autres se lient à l'hormone, engendrant une modification de sa forme spatiale de façon à la rendre active et reconnaissable par son récepteur. Par exemple, le zinc intervient dans la structure tertiaire de l'insuline.

D'autre part, certains oligo-éléments peuvent avoir une action directe sur des récepteurs hormonaux et ainsi permettre ou, à l'inverse, empêcher la fixation de l'hormone sur son récepteur membranaire. C'est le cas du zinc : sa fixation dans les protéines à doigt de zinc, appelées « Zinc Finger Proteins », leur permet de prendre une structure en hélice α . Parmi ces protéines, on trouve notamment le récepteur des hormones stéroïdes. En se liant à ce récepteur, le zinc va modifier sa conformation et ce changement de conformation va rendre possible la fixation des hormones stéroïdes sur ce récepteur. [5], [7], [21]

I.4.4. Certains agissent sur les canaux ioniques

Les canaux ioniques, protéines présentes dans la membrane de chaque cellule, permettent le passage d'un ou plusieurs ions ce qui à l'origine de la transmission de l'information dans la cellule. Ainsi, le flux transmembranaire d'éléments minéraux sous forme ionique (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺) va avoir un rôle crucial notamment dans l'excitabilité et la contractilité des cellules.



C'est le cas, par exemple, des canaux ioniques voltage-dépendants (VD) présents au niveau de la membrane d'une cellule musculaire contractile : si cette cellule est stimulée, un potentiel d'action apparaît. Sa membrane va d'abord subir une phase de dépolarisation qui résulte de l'entrée massive d'ions Na^+ à l'intérieur de la cellule en raison de l'ouverture des canaux sodiques VD à flux rapide. Ensuite, ces canaux se referment et la dépolarisation déclenche l'ouverture des canaux potassiques VD, entraînant une sortie de potassium de la cellule ce qui permet d'initier la repolarisation de sa membrane. Presque simultanément, les canaux calciques VD lents s'ouvrent, des ions Ca^{2+} entrent dans la cellule musculaire contractile. Cette phase, appelée plateau de repolarisation, correspond à une phase d'équilibre électrique entre l'entrée de Ca^{2+} dans la cellule et la sortie de K^+ . L'augmentation du calcium intracellulaire résultant de l'ouverture prolongée des canaux calciques VD lents va être responsable de la contraction de la cellule. Puis, les canaux calciques se referment tandis que les canaux potassiques restent ouverts. L'efflux massif de K^+ permet de terminer la phase de repolarisation de la membrane cellulaire. [22]

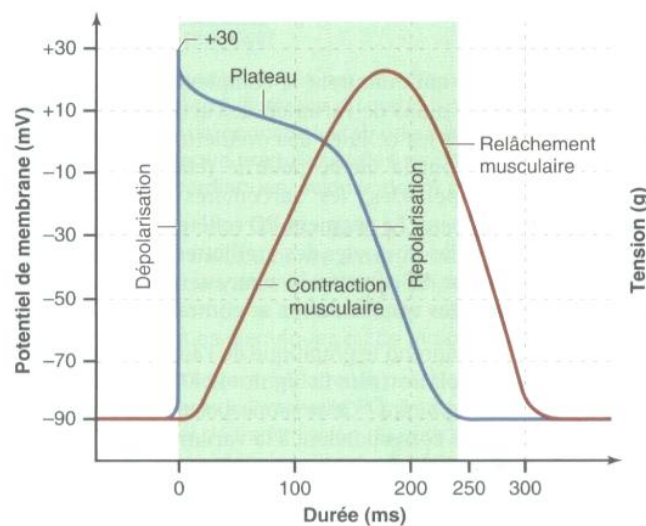


Figure 2 : Graphique représentant la tension musculaire au passage d'un potentiel d'action dans une cellule musculaire contractile [23]

La pharmacologie de certains médicaments va reposer sur l'activation ou l'inhibition de ces canaux ioniques VD. Par exemple, les inhibiteurs calciques vont diminuer la fréquence d'ouverture des canaux calciques VD lents, notamment au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires. Il en résulte une diminution de l'entrée du calcium, donc un effet relaxant du muscle lisse vasculaire. Ainsi, les inhibiteurs calciques induisent une vasodilatation artérielle périphérique d'où leur utilisation dans l'hypertension artérielle et d'où certains effets indésirables (vertiges, bouffée vasomotrice) ainsi qu'une vasodilatation coronaire confirmant leur emploi dans l'angor. [24]

Certains éléments minéraux et oligo-éléments vont agir sur les canaux ioniques. Par exemple, le magnésium inhibe les canaux calciques voltage-dépendants. Il est d'ailleurs considéré comme un inhibiteur calcique physiologique. Ainsi, un défaut de magnésium entraîne une augmentation du calcium dans la cellule, ce qui peut se traduire par des signes d'hyperexcitabilité musculaire à l'origine des symptômes de la tétanie, et par une hyperexcitation neuronale à l'origine d'une augmentation de la sensibilité au stress. [4], [14]

Le manganèse, plus puissant que le magnésium, inhibe également les canaux calciques VD expliquant son action correctrice dans l'hyperexcitabilité. Il va inhiber la contraction de certaines cellules, notamment les fibres musculaires lisses bronchiques, et l'action des cellules sécrétrices d'histamine d'où son emploi dans les manifestations allergiques et son effet préventif du bronchospasme. [4], [12], [14]

I.4.5. Certains participent à la défense de l'organisme

Plusieurs oligo-éléments jouent un rôle dans la défense immunitaire et parmi eux, on retrouve le zinc, le sélénium et le fer. Par exemple, le zinc intervient comme cofacteur dans diverses réactions enzymatiques de la fonction immunitaire. Il constitue un régulateur de l'immunité cellulaire en intervenant dans la synthèse d'interféron gamma, cytokine dont la fonction principale est l'activation des cellules NK, des macrophages et des lymphocytes T-cytotoxiques. Il contribue également à l'immunité humorale : en se complexant à la thymuline, il permet un changement de sa structure spatiale la rendant alors active. La thymuline, est une hormone qui, une fois activée par le zinc, va participer à la maturation des lymphocytes T et va stimuler la production de cytokines, lymphokines et de l'interleukine-2. [5], [25], [26]

Des oligo-éléments participent également à la défense de l'organisme en permettant aux systèmes anti-oxydatifs protecteurs d'être constamment actifs pour faire face au stress oxydatif [Annexe 1].

Pour rappel, le stress oxydatif ou stress oxydant est un déséquilibre entre la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les défenses antioxydantes de l'organisme, en faveur des premières. Les mauvaises habitudes alimentaires (excès de sucre, d'alcool, de graisses...) ainsi que d'autres facteurs (tabagisme, exposition prolongée aux UV, pollution, stress, excès pondéral...) augmentent anormalement la production des ERO dans notre organisme ce qui peut favoriser, à long terme, l'apparition de pathologies (cancers, maladies cardio-vasculaires...).

Certains oligo-éléments sont nécessaires à l'activité d'enzymes qui vont lutter contre ce stress oxydatif. Parmi ces systèmes enzymatiques anti-radicalaires, on trouve notamment les superoxydes dismutases à cuivre et à zinc, ou à manganèse et les glutathion peroxydases séléno-dépendantes. Ainsi, le cuivre, le zinc, le manganèse et le sélénium sont appelés oligo-éléments antioxydants. [5], [27], [28]

I.4.6. Certains ont une action plastique

Certains oligo-éléments jouent un rôle structural, qui est illustré par les exemples suivants.

Le silicium intervient dans les stades précoces de la minéralisation osseuse et il est nécessaire à la synthèse d'élastine, de collagène et de glycosaminoglycanes du cartilage articulaire. Ainsi, il participe à la solidité du squelette, à l'élasticité des vaisseaux et tissus et à la plasticité du cartilage. Ce rôle structural permet notamment d'expliquer le fait qu'une carence en silicium favorise la survenue de l'arthrose. [2], [5], [18]

Le zinc intervient dans la synthèse de la kératine, protéine fibrillaire retrouvée dans la peau et les phanères. [29]



Des oligo-éléments peuvent également renforcer la solidité de certains tissus. C'est le cas du fluor dans les os et des dents. L'hydroxyapatite, principal composant de l'émail dentaire, de la dentine et des os, intègre du fluor au cours de la fluorisation, processus qui consiste en un échange du groupement OH de l'hydroxyapatite par un atome de fluor. Ce fluor, une fois intégré, permettra de protéger l'émail contre la déminéralisation par exemple. [7], [30]

I.5. Métabolisme des oligo-éléments

N'étant pas synthétisés par l'organisme, les oligo-éléments doivent être apportés par l'alimentation. À la suite d'un apport alimentaire, les oligo-éléments vont d'abord être absorbés par l'organisme, puis distribués au niveau de leur site d'action en vue d'une utilisation tissulaire, un stockage pouvant être toutefois possible en vue d'une utilisation ultérieure. Enfin, le devenir des oligo-éléments dans l'organisme s'achèvera par une étape d'excrétion.

I.5.1. Absorption ou passage membranaire

Après l'ingestion d'un élément par voie orale, celui-ci va subir une étape d'absorption ou résorption qui correspond à son passage à travers des membranes de l'organisme déterminant alors sa quantité véritablement présente dans le corps.

L'absorption est une étape complexe dans le cas d'un oligo-élément puisque le métal est apporté, par l'alimentation, sous différentes formes chimiques : sels minéraux ou complexes organiques (métalloprotéines, organoprotéines, acides aminés, vitamines, etc).

Par conséquent, un oligo-élément se présente soit sous forme libre, ionisé ou non, soit lié à des petites molécules plus ou moins solubles, soit lié à des protéines spécifiques ou non spécifiques. Les processus impliqués dans la résorption vont donc différer suivant les différentes formes chimiques du métal.

Ainsi, l'oligo-élément peut diffuser à travers les cellules intestinales suivant un gradient de concentration. Cette simple diffusion est néanmoins peu efficace puisqu'elle dépend de la taille de l'oligo-élément, de sa valence mais également de sa concentration de part et d'autre de la membrane.

Il peut également être transporté au travers des cellules digestives suivant deux phénomènes :

- ce transit peut être passif et s'effectue par le biais de transporteurs transmembranaires, qui peuvent être spécifiques, et dont la résorption passive de l'oligo-élément dépend de sa liposolubilité, de sa taille et de sa charge électrique ;
- le transport peut être actif et se fait à contre-courant du gradient de concentration grâce à l'action de pompes ioniques transmembranaires. Ces pompes, qui consomment de l'énergie sous forme d'ATP, sont nettement plus efficaces que la simple diffusion mais elles sont cependant saturables.

Ce transport, qu'il soit passif ou actif, résulte donc de l'existence de transporteurs, spécifiques ou non, qui peuvent être soit protéiques, soit des transporteurs de molécules organiques. Ces transporteurs étant indispensables à l'absorption des oligo-éléments

apportés par l'alimentation, un déficit génétique de certaines protéines de transport spécifiques peut être à l'origine d'un défaut d'absorption plus ou moins important pouvant conduire à des manifestations pathologiques. C'est le cas du zinc dans l'acrodermatite entéropathique ou encore du cuivre dans le syndrome de Menkès.

L'oligo-élément peut, par ailleurs, être stocké dans la cellule intestinale où des protéines peu spécifiques vont les prendre en charge. Cela permet une fixation de l'oligo-élément en cas d'apport alimentaire rapide et, dans le cadre d'apports toxiques, son élimination par desquamation des cellules intestinales. [7], [14]

I.5.2. Distribution ou transport sanguin

Les oligo-éléments sont rarement présents sous forme ionique dans le sang. Ils vont être liés à différents transporteurs qui vont les capter après leur résorption et les véhiculer jusqu'à leur site d'action ou de stockage. Ces transporteurs peuvent être :

- des protéines aspécifiques qui sont capables de transporter divers types de molécules. C'est le cas de l'albumine, protéine plasmatique qui peut véhiculer aussi bien des hormones, acides gras libres, bilirubine non-conjuguée et médicaments que des oligo-éléments sous forme de sels métalliques. Par exemple, elle forme des composés insolubles avec le sulfate de cuivre ou encore le nitrate d'argent ;
- des petites molécules, acides aminés ou vitamines, formant ainsi des complexes avec l'oligo-élément : le cobalt et la vitamine B12 forment la cyanocobalamine par exemple ;
- des protéines de transport spécifiques qui vont véhiculer un oligo-élément donné. C'est le cas de la transferrine (spécifique du fer), la transcobalamine (cobalt), la transmanganine (manganèse), la nickeloplasmine (nickel) ou encore la céruléoplasmine (cuivre). [7], [14]

I.5.3. Stockage

Après leur transport, les oligo-éléments vont diffuser dans différents tissus où interviennent les flux transmembranaires puis ils vont y être stockés sous forme de réserves. Ce stockage se fait par le biais de protéines dites de stockage qui peuvent être :

- spécifiques comme la ferritine pour le fer où il sera fixé puis libéré en fonction des besoins ;
- non spécifiques, ce qui est le cas des métallothionéines. Chaque métallothionéine, du fait d'une richesse en cystéine, permet la fixation de cinq à sept atomes métalliques identiques ou différents grâce aux groupes thiols SH des cystéines. Les oligo-éléments concernés sont le cuivre, le zinc et le manganèse. Ces métallothionéines jouent un rôle régulateur sur leur concentration intracellulaire puisqu'elles les fixent, les stockent puis les libèrent en cas de nécessité. Elles vont également avoir un rôle de détoxification en captant les oligo-éléments apportés en excès dans l'organisme et en chélatant des métaux toxiques (plomb, cadmium et mercure).

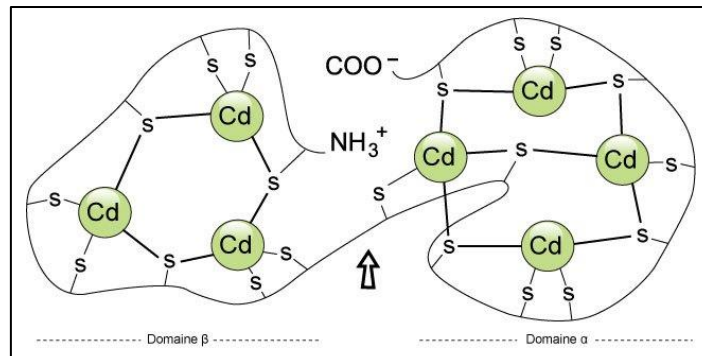


Figure 3 : Structure d'une métallothionéine (groupements thiols de ses cystéines saturés, ici, en cadmium) [31]

Le stockage des oligo-éléments est le plus souvent hépatique mais il est possible dans d'autres tissus : le rein, le tissu osseux ou encore l'intestin. Cet important stockage au niveau du foie explique la présence de taux plasmatiques élevés de métaux en cas de cytolysse hépatique. [7], [14]

1.5.4. Utilisation tissulaire

Les oligo-éléments vont être utilisés de différentes façons par les tissus. Certains peuvent être stockés par incorporation dans des protéines de stockage. Lors de leur utilisation proprement dite, ils peuvent être métabolisés sous l'influence d'enzymes spécifiques, ils vont alors subir des réactions d'oxydation, de réduction ou de méthylation. Toutefois, la principale fonction des oligo-éléments est de servir de biocatalyseurs dans diverses réactions métaboliques. Ainsi, ils peuvent être incorporés dans des enzymes et vont être indispensables à leur fonctionnement.

1.5.5. Excrétion

Plusieurs tissus de l'organisme participent à l'excrétion des oligo-éléments : les reins, le foie, la peau, et dans une moindre mesure, les poumons. Cependant, leur élimination est essentiellement biliaire et rénale.

La plupart des oligo-éléments sont excrétés dans la bile puis libérés dans l'intestin. Une partie de ces sécrétions biliaires sera ensuite éliminée avec les matières fécales et l'autre partie subira un cycle entéro-hépatique dans lequel les éléments sécrétés seront réabsorbés dans le duodénum puis retourneront au foie et ainsi de suite jusqu'à leur élimination complète.

L'élimination urinaire concerne principalement les métaux excrétés sous forme « séquestrée » comme le cobalt dans la vitamine B12 ou sous forme anionique (cas du molybdate par exemple).

On peut ainsi classer les oligo-éléments en trois groupes :

- ceux excrétés essentiellement par le foie, dans la bile : cuivre, fer, manganèse et nickel ;



- ceux excrétés majoritairement par le rein, dans les urines : chrome, cobalt, sélénium molybdène, iode et fluor ;
- ceux dont l'excrétion est possible par la sueur : chrome, cuivre, fer, sélénium et zinc. [5], [7], [14]

I.6. Apports nutritionnels conseillés et sources en oligo-éléments

Les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) correspondent aux apports permettant de couvrir les besoins de 97,5 % des individus d'une population. Il s'agit de recommandations qui varient en fonction de l'âge et du sexe de cette population. Les ANC ont été élaborés afin de résoudre des états de déficience : les apports doivent être compris entre 66 et 100 % de ces ANC pour éviter tout risque de carence. Cependant, l'enrichissement des aliments ou la consommation de compléments alimentaires dans le but d'atteindre ces ANC peut présenter d'éventuels risques de surdosage. Par conséquent, des limites de sécurité en nutriments ont été définies dans les compléments alimentaires.

Une limite de sécurité correspond à une quantité, et l'ingestion quotidienne pendant toute une vie de cette quantité ainsi définie ne provoque pas de conséquences néfastes pour la santé dans l'état actuel des connaissances. [4]

Les oligo-éléments, étant indispensables au bon fonctionnement de l'organisme, font l'objet d'ANC pour la plupart d'entre eux.

Tableau 2 : Apports nutritionnels conseillés en certains oligo-éléments selon l'âge et le sexe de la population française, et leur limite de sécurité [4], [27], [32]

	Nourrisson > 1 an	Enfant 1 à 3 ans	Enfant 4 à 9 ans	Adolescent	Femme adulte	Homme adulte	Limite de sécurité
Cr (µg)	10 à 20	25	35 à 40	45 à 50	55	65	-
Cu (mg)	0,4 à 0,6	0,75	1 à 1,2	1,5	1,5	2	5
Fe (mg)	6 à 10	7	7	8 à 14	16	9	28
F (mg)	0,1 à 0,2	0,5	0,8 à 1,2	1,5 à 2	2	2,5	7
I (µg)	50 à 70	80	90 à 120	150	150	150	600
Se (µg)	15 à 20	20	30 à 40	45 à 50	50	60	300
Zn (mg)¹	2 à 3	5 à 8	6 à 11	9 à 14	7 à 12	9 à 14	25

¹ La biodisponibilité du zinc varie en fonction des aliments : son absorption intestinale passe de plus de 35 % si le repas est très riche en protéines animales, à 20-30 % pour un repas occidental moyen et à moins de 15 % pour un repas riche en produits végétaux et pauvre en viande. Ainsi, les ANC ont deux bornes : les valeurs les plus faibles correspondent aux ANC pour une absorption intestinale d'environ 30 % (repas assez riche en protéines animales) et les plus hautes pour une absorption intestinale d'environ 20 %.



Pour des raisons de simplification, les valeurs concernant les personnes âgées ainsi que les femmes enceintes et allaitantes n'ont pas été ajoutées. Les ANC pour les séniors sont proches de ceux des adultes. Par contre, ils sont augmentés au cours de la grossesse et lors de l'allaitement pour la majorité des oligo-éléments. Par exemple, pour le zinc, une femme enceinte doit avoir un apport croissant au cours de la gestation, apport qui doit être compris entre 11 et 16 mg de zinc par jour au cours du dernier trimestre. Concernant la période d'allaitement, la consommation doit être d'autant plus importante puisqu'au cours du premier mois de lactation, les ANC en zinc sont compris entre 15 et 23 mg/j. [4]

Les ANC ne sont pas nécessairement définis pour tous les oligo-éléments puisque, pour certains, les besoins sont largement couverts par l'alimentation. Ces besoins ainsi que les apports nutritionnels moyens ont été estimés chez l'adulte en France.

Tableau 3 : Besoins, ANC et apports estimés en certains oligo-éléments chez l'adulte français et leur limite de sécurité [4], [32]

Chez l'adulte	Besoins estimés	ANC présumés	Apports nutritionnels moyens estimés	Limite de sécurité
Mn (mg/jour)	1 à 2,5	-	2 à 9	10
Mo (µg/jour)	25	30 à 50	75 à 250	600
Ni (µg/jour)	75 ¹	-	82 à 150	1000
Si (mg/jour)	5	-	20 à 50	-
V (µg/j)	10 à 20 ²	-	6 à 30	100

¹ Concernant le nickel, il n'existe pas de marqueur biologique permettant de quantifier la teneur dans l'organisme et aucune carence n'a été réellement identifiée chez l'Homme. Ainsi, c'est par extrapolation à partir de données animales que les besoins ont été définis.

² Aucune carence en vanadium n'a été rapportée chez l'Homme. Les besoins chez l'adulte ont été estimés à partir d'études effectuées chez l'animal.

Les connaissances concernant les autres-oligo-éléments (cobalt, étain et lithium) sont trop sommaires dans la littérature pour définir ces données. Cependant, il est supposé que l'alimentation couvre les besoins de l'organisme puisqu'aucune carence n'a été détectée. [4]

Les oligo-éléments, n'étant pas synthétisés par l'organisme, doivent être obligatoirement apportés par les aliments. Une alimentation suffisante, variée et équilibrée permet ainsi de fournir des apports convenables. Cependant, certains régimes trop restrictifs peuvent être à l'origine de carences. Par exemple, le régime végétalien, qui exclut tout aliment d'origine animale, peut entraîner des carences en vitamine B₁₂, en fer ou encore en iode. Des cas d'anémie mégalo-blastique sévère ont d'ailleurs été rapportés chez les nourrissons allaités par des mères végétaliennes. [4]



Les sources alimentaires majeures de chaque oligo-élément sont rassemblées dans le tableau suivant.

Tableau 4 : Synthèse des principales sources alimentaires d'oligo-éléments
[3], [4], [12], [32]

	Sources alimentaires principales
Chrome	Levure de bière, foie de veau, jaune d'œuf, épices et fruits secs oléagineux
Cobalt	Abats (foie, rognon, cœur), fruits de mer, poissons (hareng, maquereau) et en moindre quantité : lait, jaune d'œuf, céréales complètes et choux
Cuivre	Foie (veau, agneau, génisse), cacao, crabe, escargot et fruits secs oléagineux
Etain	Fruits et légumes en conserve ¹
Fer	Abats (foie), viandes rouges, légumineuses, céréales et cacao
Fluor	Eaux minérales, thé, poissons de mer et crustacés
Iode	Fruits de mer, poissons de mer, algues marines, jaune d'œuf et fromages
Lithium	Eaux de boisson surtout, céréales complètes, lait, œufs, poissons et algues
Manganèse	Épices, céréales (riz, blé, avoine) et fruits secs oléagineux
Molybdène	Céréales (germe de blé, sarrasin), légumineuses, légumes verts, abats (foie, rognons) et produits laitiers
Nickel	Cacao, persil, certains légumes, légumineuses, fruits et céréales (épinard, chou, laitue, carotte, soja, prune, poire, cerise, blé)
Sélénium	Poissons (thon, cabillaud, espadon, sole), rognons, coquille Saint-Jacques, crabe, œufs, céréales et lentilles
Silicium	Céréales complètes, ortie, graines, bière et certaines eaux de source
Vanadium	Fruits de mer, thon, champignons, céréales complètes et certaines épices (poivre noir, persil, graines d'aneth)
Zinc	Huître, crabe, viandes (bœuf, veau et agneau), cacao, fromages, jaune d'œufs, céréales (son de blé, riz, avoine) et graines (sésame, courge, lin)

¹ L'étain est présent dans de très nombreux aliments à l'état de traces. Des quantités plus élevées sont retrouvées dans les fruits et légumes conditionnés dans des conserves en étain puisque l'étain va se détacher des parois internes des boîtes non vernies, phénomène accentué en cas d'acidité.



II. Excès et carences en oligo-éléments

L'activité biologique d'un oligo-élément est en corrélation directe avec sa concentration dans l'organisme. Ainsi, en fonction de l'apport, la concentration d'un oligo-élément dans l'organisme passe de l'état de carence à l'état normal et, en cas d'un apport excessif, il est possible d'assister au passage de l'état normal vers un état toxique, pouvant aboutir, dans les cas extrêmes, à la mort de l'individu. L'absence comme l'apport en excès d'un oligo-élément dans l'organisme peut avoir des conséquences dramatiques. [7], [29]

II.1. Excès en oligo-éléments et toxicité

Les oligo-éléments peuvent être apportés en excès dans l'organisme, de façon intentionnelle ou bien involontaire, et le surdosage engendré est à l'origine d'une toxicité après interaction avec les tissus.

La toxicité d'une substance est sa capacité à produire des effets délétères (troubles cliniques, biologiques ou fonctionnels) sur l'organisme après interaction avec la matière vivante. Elle est dépendante de la dose de substance, de la fréquence et durée de l'exposition et du temps d'apparition des signes cliniques. Il convient de distinguer deux formes de toxicité :

- la toxicité aiguë, qui correspond aux effets défavorables survenant après l'absorption rapide d'un toxique (de quelques minutes à quelques heures), après exposition ou prise d'une dose unique et massive du toxique ou d'une dose répétée sur un temps très court (inférieur à 24h). Les manifestations pathologiques voire le décès apparaissent rapidement, dans les minutes ou heures qui suivent l'absorption.

On parle parfois de toxicité subaiguë dans le cadre d'une absorption répétée d'un toxique à des doses inférieures à celles de la toxicité aiguë, sur une période de plusieurs mois. En général, seuls certains organes sont touchés (exemple de l'alcool) ;

- la toxicité chronique ou à long terme, qui repose soit sur une accumulation du toxique dans l'organisme (exemple du plomb), soit sur une accumulation des effets toxiques d'une substance dans l'organisme (cas des substances mutagènes). Elle résulte d'un contact continu ou répété avec le toxique à des doses relativement faibles et pendant une longue période.

Pour la plupart des éléments-trace essentiels, les effets néfastes sur la santé étaient connus avant la découverte de leur intérêt nutritionnel. Ces atteintes, plus ou moins spécifiques selon les oligo-éléments, concernent la majorité des fonctions vitales de l'organisme : respiratoire, rénale, digestive, hépatique, nerveuse, cardio-vasculaire, reproductrice, etc. Par ailleurs, des manifestations cutanées sont très fréquemment rencontrées : brûlures, irritations, eczémas de contact, nécroses... Plus rarement, certains oligo-éléments présentent également une potentialité carcinogène ou mutagène. [5]



II.1.1. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë des oligo-éléments apparaît, le plus souvent, suite à leur ingestion ou à leur inhalation sous des formes diverses : sels, oxydes... Une toxicité aiguë par voie cutanée est toutefois possible. C'est le cas des chromates et dichromates de potassium et de sodium, dérivés hexavalents du chrome, qui permettent notamment le traitement du bois et la fabrication de pigments, de colorants et d'agents pour le tannage du cuir. Ils sont nocifs par voie cutanée et vont être à l'origine d'irritations, de brûlures voire d'une nécrose de la peau si les applications sont répétées. [33]

Les conséquences, dans le cadre d'une intoxication aiguë, sont souvent spectaculaires et gravissimes surtout à la suite d'une ingestion, pouvant causer la mort rapide de l'individu. Les intoxications aiguës sont relativement rares et sont rencontrées, la plupart du temps, lors d'accidents, d'empoisonnements ou de tentatives de suicide. En voici quelques exemples.

Tableau 5 : Manifestations pathologiques rencontrées dans les intoxications aiguës par inhalation ou par ingestion de certains oligo-éléments

	Par inhalation	Par ingestion
Composés hexavalents du chrome [5], [33]	Irritation trachéo-bronchique sévère	Œdème pulmonaire, inflammation et nécrose de la trachée, gastro-entérite hémorragique, insuffisance hépatocellulaire et rénale aiguë (néphrite), coma puis mort
Iode [5], [34] (désinfectant, herbicide, produits de contraste, catalyseur en synthèse organique)	Irritation des yeux avec larmoiement, irritation des voies aériennes supérieures À forte dose : œdème pulmonaire	Brûlures de la bouche et de l'œsophage, gastro-entérite avec vomissements À forte dose : collapsus, coma, asphyxie par fausse route lors de vomissements
Oxyde de zinc [5], [35] (pigment, fumées de ZnO produites lors du soudage et de la découpe au chalumeau de tôles zinguées)	Fumées à l'origine, quelques heures plus tard, de la <i>fièvre des fondeurs</i> : irritation des voies respiratoires, goût métallique dans la bouche, vomissements, symptomatologie évoquant la grippe (fièvre, maux de tête, sueurs, frissons, courbatures), avec retour à la normale dans les 24-48h	En grande quantité : douleurs épigastriques et abdominales, diarrhée, nausées et vomissements

II.1.2. Toxicité chronique

La toxicité chronique des oligo-éléments a souvent des effets insidieux dans l'organisme qui apparaissent sans signe d'alarme mais elle se manifeste, à terme, par des atteintes irréversibles. [9]

Elle se rencontre principalement en cas d'exposition excessive dans la vie professionnelle. Cependant, la consommation d'aliments et eaux de boisson contaminés par des éléments-trace pourrait également avoir des conséquences néfastes.

II.1.2.1 L'exposition professionnelle

Le développement industriel et l'essor économique ont multiplié et étendu l'utilisation de matières de plus en plus diversifiées, notamment les métaux. Leur emploi est observé dans de nombreux secteurs comme l'agriculture, les industries chimiques et pharmaceutiques où ils constituent de véritables polluants notamment environnementaux. Ainsi, les travailleurs sont en contact répété avec des métaux, alliages ou composés métalliques sur leur lieu de travail, par inhalation de poudres, poussières ou fumées, par l'ingestion de particules fines ou encore par contact cutané avec des solutions. Ces métaux vont alors être assimilés par l'organisme à l'origine d'effets toxiques. [5]

L'exposition professionnelle constitue le risque le plus important de toxicité chronique puisqu'elle est très fréquente dans de nombreux métiers : mines, fonderies, bijouteries, serrureries, tôleries, chaudronneries, etc. Ainsi, un programme de prévention doit être mis en œuvre pour protéger les travailleurs et il repose sur deux types de surveillance :

- surveillance de l'environnement par le biais de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) :
 - valeur limite à court terme (VLCT) : concentration maximale admissible, pour une substance donnée, dans l'air du lieu de travail, à laquelle le travailleur peut être exposé sur une durée inférieure ou égale à 15 minutes ;
 - valeur moyenne d'exposition (VME) ou valeur limite sur 8h (VLEP-8h), la durée d'exposition des travailleurs correspondant alors à une journée de travail soit 8 heures.

Par exemple, la VLCT du fluor correspond à $3,16 \text{ mg/m}^3$ et sa VLEP-8h s'élève à $1,58 \text{ mg/m}^3$. [36]

- surveillance médicale périodique des travailleurs exposés : elle s'effectue à l'embauche puis au moins une fois par an par le médecin du travail, permettant un dépistage précoce des effets toxiques. Elle peut comprendre notamment des tests respiratoires, des radiographies et des dosages sanguins ou urinaires. Si le travailleur quitte l'entreprise, une attestation d'exposition lui est remis afin qu'il puisse continuer ce suivi médical.

Par ailleurs, des mesures préventives sont mises en place sur le lieu de travail de façon à réduire les expositions aux fumées et poussières toxiques limitant ainsi les risques professionnels associés. Ces mesures peuvent être collectives (ventilation adéquate des locaux, systèmes d'aspiration de poussières et fumées, machines automatisées, fermées et étanches, utilisation de procédés par voie humide limitant les poussières métalliques, etc.) et

individuelles avec le port d'un équipement de protection (gant, masque...) ou encore le respect de mesures d'hygiène. [37]

La toxicité chronique des métaux dits « lourds », comme l'arsenic, le cadmium, le mercure ou encore le plomb, est bien connue et elle revient régulièrement dans l'actualité lors d'épisodes de pollution industrielle ou domestique. Cependant, ils ne sont pas les seuls à induire des effets toxiques, les éléments-trace essentiels ayant leur part de responsabilité.

La toxicité chronique des oligo-éléments, rencontrés sous forme de métaux ou dérivés métalliques, est souvent bien établie. Elle résulte de leur capacité à s'accumuler progressivement et de façon stable dans les tissus de l'organisme, à la suite d'expositions répétées, jusqu'à une dose pathogène. Les manifestations pathologiques vont être diverses : troubles fonctionnels et lésionnels de certains organes, dégénérescence cellulaire à l'origine de cancers, etc. Le tableau suivant illustre quelques unes. [37]

Tableau 6 : Manifestations pathologiques rencontrées dans les intoxications chroniques par contact cutané, inhalation ou ingestion de certains oligo-éléments

	Par contact cutané	Par inhalation	Par ingestion
<p>Cobalt [5], [38]</p> <p>(<i>Co métal</i> présent dans les poussières émises lors de la coupe d'alliages très durs et <i>oxydes de Co</i> comme pigments, agents de dessiccation pour peintures...)</p>	<p><i>Cobalt métal et ses sels</i> : sensibilisation allergique à l'origine d'eczéma de contact, d'urticaire avec papules érythémateuses</p>	<p><i>Cobalt métallique</i> : irritations du tractus respiratoire, dyspnée asthmatiforme et à terme : fibrose pulmonaire</p>	<p><i>Sels de cobalt</i> à forte dose : cardiomyopathie, hyperplasie de la thyroïde</p>
<p>Cuivre [5], [38]</p> <p>(<i>Cu métal</i> dans l'équipement électrique, tuyauterie, alliages... et <i>sels de Cu</i> comme antifongiques en agriculture)</p>	<p><i>Sels de cuivre</i> : teinte verdâtre de la peau, cheveux et gencives, eczéma, hypersensibilité cutanée</p>	<p><i>Cuivre métal et sels de Cuivre</i> : irritations pulmonaires, augmentation de la fréquence des cancers pulmonaires chez les viticulteurs, mineurs et raffineurs du cuivre</p>	<p><i>Sels de cuivre</i> : inflammation sévère du tractus gastro-intestinal, convulsions, nécroses hépatique et rénale</p>
<p>Silicium [5], [39]</p> <p>(<i>Silice microcristalline</i> : matière première du verre, utilisée dans les fonderies, la poterie et porcelaine...)</p> <p><i>Halogénures de silicium</i> : pour la production de silice amorphe et silicates)</p>	<p><i>Halogénures de silicium</i> (SiCl_4, SiF_4, SiBr_4, SiI_4) : irritations importantes de la peau</p>	<p><i>Silice microcristalline</i> : pneumoconiose fibrosante appelée silicose (toux, dyspnée d'effort puis de repos), sclérose cutanée diffuse</p> <p><i>Amiante</i> (silicates fibreux) : fibrose pulmonaire (asbestose)</p>	<p>-</p>



Les intoxications chroniques à certains oligo-éléments vont être répertoriées comme maladies professionnelles donnant lieu à une indemnisation des victimes si elles sont déclarées auprès de l'Assurance Maladie. Ces maladies sont classées en tableaux, leur liste est longue, en voici quelques exemples :

- asbestose par l'amiante (tableau n°30) et silicose aiguë ou chronique induite par la silice microcristalline (tableau n°25) ;
- sidérose : pneumopathie interstitielle chronique par surcharge de particules de fer ou d'oxydes de fer (tableau n°44) ;
- syndrome neurologique du type parkinsonien par le bioxyde de manganèse (tableau n°39), parfois appelé parkinson manganique dans la littérature ;
- ulcérations et dermites provoquées par l'acide chromique, les chromates et bichromates alcalins, le chromate de zinc et le sulfate de chrome (tableau n°10). [40]

II.1.2.2 La contamination alimentaire

Certains oligo-éléments se présentent comme de véritables contaminants chimiques polluant l'environnement, à l'origine de conséquences parfois dramatiques. Cette pollution environnementale n'est pas récente. Par exemple, au début du XVIII^e siècle, on a constaté une disparition de la végétation autour des usines de traitement de minerais de zinc et de cuivre à Swansea, ville côtière située dans le sud du Pays de Galles. Heureusement, cette pollution ne conduit pas toujours à la mort de l'être vivant. Elle peut être à l'origine d'une bioaccumulation, correspondant à un processus d'absorption par lequel les êtres vivants peuvent accumuler, dans leur organisme, des nutriments, des substances naturellement présentes dans l'environnement ou encore des polluants notamment les métaux. Ainsi, les végétaux et animaux vont absorber plus ou moins fortement les éléments-trace dans leur organisme et certains ont en plus la capacité de les concentrer : les concentrations en polluants dans leurs tissus vont être supérieures à celles de l'environnement, que ce soit dans les eaux, l'air ou les sols. Par exemple, *Sebertia acuminata*, arbre présent en Nouvelle Calédonie, est hyperaccumulateur du nickel puisque son latex renferme plus de 60 000 ppm de Ni (plus de 25% de l'extrait sec).

Le caractère polluant des oligo-éléments est établi essentiellement selon deux paramètres physico-chimiques :

- leur stabilité chimique se traduisant par une faible biodégradabilité ;
- leur solubilité : un polluant liposoluble est plus « biodisponible » puisqu'il traverse mieux les membranes biologiques lipoprotéiques des organismes vivants.

Cependant, leur mobilité à partir des sols ainsi que les phénomènes de bioabsorption et de bioaccumulation décrits chez certains végétaux et animaux sont des paramètres qui rentrent également en compte. [41]



L'environnement étant pollué par diverses activités humaines (industrie, agriculture...), les sols et les eaux vont concentrer ces polluants. Parmi eux, on retrouve une nouvelle fois les « métaux lourds », qui font l'objet d'inquiétudes sanitaires, et également certains éléments-trace essentiels, notamment le chrome, le cuivre, le fluor, le nickel et le zinc.

Concernant les oligo-éléments, les principales sources de contamination des sols et des eaux sont :

- les rejets d'usines, notamment de tanneries (chrome), d'usines de fabrication de chlore et métallurgiques ;
- l'épandage des boues d'épuration et d'eaux usées, riches en métaux, provenant des stations d'épuration ou d'eaux de lavage de minerais ;
- l'épandage de lisiers provenant d'élevages intensifs, notamment de porcs où le cuivre et le zinc sont ajoutés dans les rations alimentaires comme facteurs de croissance ;
- l'utilisation d'engrais phosphatés minéraux, riches en fluor.

Ces boues d'épuration, lisiers et engrais constituent de véritables fertilisants pour augmenter le rendement des cultures en agriculture, mais également des contaminants par leurs résidus métalliques qui vont s'accumuler dans les sols, les eaux souterraines et les plantations. Ces cultures sont, par la suite, utilisées dans l'alimentation des animaux qui vont, à leur tour, les accumuler notamment dans leur foie et leurs reins.

Les animaux peuvent aussi se contaminer en s'alimentant dans les prés. Par exemple, d'anciennes terres de vigne, autrefois traitées par la bouillie bordelaise riche en cuivre pour protéger les vignes du mildiou, ont été reconverties en pâturages.

Les aliments d'origine aquatique (coquillages, crustacés et poissons) constituent des apports relativement importants de métaux, notamment de mercure, de cadmium mais aussi d'oligo-éléments. Par exemple, certaines huîtres récoltées dans le bassin d'Arcachon renferment des teneurs élevées en cuivre, principalement en raison de l'activité humaine (agriculture avec l'usage de sulfate de cuivre comme fongicide, activités nautiques à l'origine d'un important dépôt de cuivre dans le bassin par dissolution de peintures anti-salissure des bateaux) et en raison de la configuration du bassin (lagune semi-fermée à l'origine d'un lent renouvellement des eaux du bassin par les eaux du large). [41], [42]

Les végétaux réagissent aux éléments-trace de différentes façons selon les variétés. Certains, peu ou pas tolérants aux métaux, meurent à leur contact. D'autres développent des réactions de défense freinant alors l'absorption des éléments-trace métalliques au niveau des racines et leur mobilité dans les tiges et feuilles. Enfin, d'autres leur sont tolérants et peuvent parfois les concentrer, constituant de véritables bio-indicateurs de pollution des sols. On parle alors de plantes métallophiles ou « hyperaccumulatrices ». [43]



Tableau 7 : Aptitude de quelques végétaux à accumuler des oligo-éléments (exemple du zinc, du cuivre et du nickel) [43]

	Zinc	Cuivre	Nickel
Fortement accumuleurs	-	carotte	chou
Moyennement accumuleurs	maïs, betterave	laitue, betterave	betterave
Faiblement accumuleurs	céréales, poireaux	chou, épinard	céréales, maïs, pommes de terre
Très faiblement accumuleurs	pommes de terre	pommes de terre	-

Il semble évident que l'homme, en consommant des eaux et aliments d'origine végétale et animale contaminés par des doses élevées d'oligo-éléments, va à son tour les concentrer. L'impact de ce phénomène sur la santé humaine n'est pas un sujet courant d'études. Il est cependant probable que des troubles plus ou moins graves puissent apparaître chez l'homme à long terme.

II.1.3. Toxicité en oligothérapie

L'utilisation thérapeutique des oligo-éléments ne présente pas de danger si elle est encadrée par le conseil du pharmacien. Cependant, celui-ci n'a pas toutes les cartes en main pour sécuriser leur emploi puisque les oligo-éléments sont accessibles dans des compléments alimentaires qui sont disponibles, en vente libre, dans les magasins de diététique, dans les grandes surfaces et sur des sites de vente en ligne. Le problème de l'automédication est d'autant plus important par le fait que certains individus, soucieux de leur santé, peuvent consommer ces compléments parfois de façon déraisonnable, considérant uniquement leurs bienfaits sans se soucier de la dose. Des surdosages ne sont donc pas impossibles notamment dans l'hypothèse d'une utilisation prolongée de quantités trop importantes d'oligo-éléments. Le cas peut être rencontré avec le fluor : un sel de fluor, absorbé quotidiennement pour prévenir l'apparition des caries dentaires, peut provoquer à terme des troubles sévères au niveau des dents (fluorose de l'émail dentaire) et des os (fluorose osseuse) notamment si l'individu qui en consomme réside dans une région où l'eau et les sols sont contaminés par des fluorures. [5], [9]

La toxicité en oligothérapie est liée à la posologie, « seule la dose fait le poison » disait Paracelse. Il n'est donc pas conseillé d'administrer une forte dose d'oligo-éléments puisque des quantités très supérieures aux besoins de l'organisme risquent d'entraîner des résultats inverses aux effets thérapeutiques attendus, comme c'est le cas du fluor précédemment mentionné.



La frontière entre la dose nécessaire pour être efficace et la dose toxique est très étroite pour certains oligo-éléments, nécessitant de véritables précautions dans leur emploi. Le lithium en est un exemple : la lithémie est idéale quand elle est comprise entre 0,5 et 0,8 mmol/L mais si elle dépasse 1,2 mmol/L, des effets toxiques graves peuvent apparaître. Des précautions doivent donc être prises lors d'une supplémentation en oligo-éléments. [9]

II.2. Des déficits à l'origine de manifestations pathologiques

Alors que les excès sont relativement rares, les déficits en oligo-éléments sont fréquents dans la population. Ces déficits, aussi appelés déficiences, correspondent à une insuffisance en oligo-éléments dans l'organisme qui est en général modérée et sans conséquence pathologique notable. Néanmoins, s'ils ne sont pas corrigés, les déficits en oligo-éléments peuvent évoluer vers des carences, la carence correspondant à une insuffisance majeure en oligo-éléments dans l'organisme et qui est à l'origine de manifestations pathologiques parfois dramatiques.

II.2.1. Origine des carences

II.2.1.1 Déficits d'apport dans la population générale

Malgré l'abondance et la diversité des aliments dans les pays industrialisés, des déficits d'apport en oligo-éléments à l'origine de déficiences voire de carences ont été décrits au cours des dernières décennies dans divers groupes de population. En effet, les besoins en oligo-éléments augmentent dans certaines périodes de la vie d'un individu et l'alimentation ne permet pas toujours de les couvrir, aboutissant à des déficits en oligo-éléments parfois profonds. Cette augmentation des besoins est rencontrée pendant l'enfance du fait de la croissance, lors d'une grossesse pour permettre le bon développement du fœtus ou encore lors de l'allaitement. Par ailleurs, des déficits d'apport sont également constatés chez la personne âgée, le vieillissement entraînant des modifications physiologiques pouvant être à l'origine d'une sous-alimentation.

Les oligo-éléments particulièrement à risque d'insuffisance d'apport sont le fer, l'iode, le sélénium et le zinc. [44]

II.2.1.1.1. Nourrissons, enfants et adolescents

Les besoins en oligo-éléments d'un individu vont varier de sa naissance à son adolescence. Les apports alimentaires en fer, zinc, iode et en cuivre sont parfois inférieurs aux apports nutritionnels conseillés [Annexe 2] ce qui peut aboutir à l'installation d'états de carence. Par ailleurs, les apports en fluor sont souvent insuffisants au cours de l'enfance, cet oligo-élément étant pourtant nécessaire pour prévenir l'apparition des caries.



▪ Fer

Les besoins en fer de l'enfant au cours de ses premières années de vie sont considérables puisqu'ils doivent assurer la couverture des pertes basales et permettre l'expansion de la masse érythrocytaire ainsi que la croissance des tissus de l'organisme. De ce fait, les nourrissons sont à risque de carence en fer. Parfois, d'autres facteurs de risque peuvent venir s'ajouter à ces besoins importants, augmentant alors la possibilité d'une carence en fer.

La prématurité constitue le facteur de risque le plus important. En effet, le stockage du fer d'origine maternelle s'effectue, chez le fœtus, au cours du troisième trimestre de la grossesse ce qui expose le prématuré à un risque de carence en fer à la naissance, ce risque étant d'autant plus élevé que l'enfant naît précocement.

D'autre part, l'introduction du lait de vache dans l'alimentation de l'enfant a un impact non négligeable dans la survenue d'une carence en fer. Le lait maternel et le lait de vache contiennent des quantités de fer assez proches mais le fer présente une meilleure biodisponibilité dans le lait maternel. En effet, 50% du fer contenu dans le lait maternel sont absorbés alors que l'absorption intestinale du fer provenant du lait de vache est de l'ordre de 5 à 10% seulement. Jusqu'à l'âge de 12 mois, le risque de carence en fer est limité chez le nourrisson puisqu'il est alimenté soit par du lait maternel soit par des laits infantiles qui sont enrichis en fer. Cependant, le passage du lait maternel ou infantile au lait de vache augmente ce risque de carence en fer aux alentours de 1 an, âge à partir duquel le lait de vache est habituellement introduit.

Une enquête sur les apports nutritionnels chez les 0 à 3 ans en 2013, *l'Étude Nutri-Bébé SFAE 2013*, a estimé qu'entre 1 et 2 ans, 45 à 55 % des enfants ont des apports en fer inférieurs aux recommandations de l'EFSA (6 à 10 mg/jour), proportion qui augmente jusqu'à 74 à 77 % entre 2 et 3 ans.

Les carences au-delà de 3 ans sont possibles mais plus ponctuelles. Cependant, elles réapparaissent fréquemment à l'adolescence du fait d'une augmentation importante des besoins en fer non compensée par l'alimentation qui est souvent déséquilibrée. En effet, l'adolescence est marquée par une forte poussée de croissance, notamment chez les garçons qui prennent en général 10 kg de poids corporel en un an du fait d'une croissance très rapide. Les besoins en fer sont donc augmentés afin d'assurer la croissance tissulaire et de maintenir un taux d'hémoglobine constant dans un volume sanguin en expansion. Chez les filles, la poussée de croissance est moins aiguë en comparaison aux garçons mais elle s'accompagne de la survenue des menstruations ce qui augmente considérablement les pertes en fer d'où un risque de carence à l'adolescence. [4], [45]

▪ Zinc

En général, les nourrissons alimentés par le lait maternel ne sont pas carencés en zinc puisque ce dernier est bien absorbé par leur organisme. Par ailleurs, aucune carence n'a été décrite chez les nourrissons alimentés par des laits infantiles, la biodisponibilité du zinc étant pourtant nettement inférieure à celle dans lait maternel.

Seuls quelques cas de carence ont été rapportés chez les prématurés allaités, les besoins en zinc imposés par leur croissance très rapide étant probablement supérieurs aux apports par le lait maternel. [4]

Des déficits en zinc sont toutefois possibles à tout âge, que ce soit chez l'enfant ou chez l'adolescent, du fait d'apports alimentaires insuffisants ne permettant pas de couvrir les besoins.

▪ Iode

Étant donné que la carence iodée est fréquente au cours de la grossesse, de nombreuses femmes enceintes carencées vont donner naissance à des nouveau-nés eux-mêmes souvent carencés. Ce déficit ne va pas disparaître à l'allaitement puisque le lait de ces femmes est également pauvre en iode.

Cependant, ces enfants nés de mère carencées ne sont pas les seuls à être à risque de carence. Le besoin en iode est considérable au cours des trois premières années de vie puisque, en plus de la thyroïde qui exige un apport d'iode suffisant pour permettre la synthèse d'hormones thyroïdiennes, le cerveau nécessite une quantité importante d'iode pour son bon développement. Ainsi, tous les enfants seront particulièrement à risque de carence iodée jusqu'à l'âge de 3 ans. [4], [46]

Le déficit iodé est toutefois possible après 3 ans, il sera notamment rencontré chez les adolescents du fait d'une alimentation souvent pauvre en produits de la mer.

▪ Cuivre

La carence en cuivre est rare chez le nourrisson né à terme, l'enfant et l'adolescent. Le nourrisson sera à risque de carence principalement lors du passage du lait maternel au lait de vache, ce dernier ayant une teneur en cuivre (0,04 à 0,08 mg/L) et une biodisponibilité plus faibles en comparaison au lait maternel (qui a concentration en cuivre comprise entre 0,2 à 0,6 mg/L).

Cependant, la fréquence des déficits est importante chez le prématuré puisque le transfert materno-fœtal du cuivre et son stockage intra-hépatique chez le fœtus s'effectuent essentiellement au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse.

Par ailleurs, il existe une compétition entre le cuivre et d'autres oligo-éléments qui peut augmenter le risque de carence ou aggraver un déficit préexistant. Un apport alimentaire élevé ou une supplémentation orale en zinc et/ou en fer diminue l'absorption intestinale du cuivre et en augmente ainsi les besoins. [4], [47]

▪ Fluor

Dans l'organisme, le fluor est apporté principalement par l'eau de boisson. La fluoration des eaux de distribution n'étant pas autorisée en France, la teneur en fluor dans ces eaux est souvent faible. D'ailleurs, 95% de la population française vivent dans des régions où la teneur en fluor de l'eau de distribution est inférieure à 0,5 mg/L. Ainsi, les besoins en fluor nécessaires pour prévenir l'apparition de caries dentaires chez l'enfant ne sont pas toujours couverts par l'eau de boisson ce qui nécessite, souvent, le recours à une complémentation en fluor. [4]



II.2.1.1.2. Femmes enceintes et allaitantes

La grossesse et l'allaitement sont deux situations physiologiques caractérisées par une forte activité anabolique et qui nécessitent des apports suffisants en micronutriments. De ce fait, les apports nutritionnels conseillés sont augmentés au cours de ces deux situations [Annexe 3] et il est fréquent de rencontrer des déficits, notamment en zinc, fer, iode et en sélénium, puisqu'en général, les apports alimentaires ne permettent pas de couvrir ces besoins augmentés.

▪ Zinc

Une femme adulte nécessite un apport de 7 mg de zinc par jour pour couvrir ses besoins. Les besoins augmentent au cours de la grossesse, l'ANC en zinc s'élève à 11 mg/j et d'autant plus au cours de la lactation étant donné que l'ANC de la femme allaitante est de 15 mg/j, soit plus du double de celui chez la femme adulte. Ainsi, si les apports alimentaires ne sont pas augmentés, des carences en zinc, que ce soit chez la femme et chez l'enfant, seront inévitables.

Le risque de déficit en zinc est particulièrement élevé chez les femmes fumeuses puisqu'elles sont soumises à un stress oxydant et à un état inflammatoire chronique aboutissant à des consommations importantes de zinc et de sélénium par l'organisme pour lutter contre ces phénomènes. Par ailleurs, les femmes enceintes végétariennes et végétaliennes vont également être à risque de carence puisque leur alimentation restrictive en protéines animales ne permet pas toujours de couvrir leurs besoins en zinc. [44], [48]

▪ Fer

Lors de la grossesse, les besoins en fer sont considérablement augmentés du fait de l'augmentation physiologique de la masse érythrocytaire et de la constitution des tissus du fœtus ainsi que du placenta. Ainsi, l'apport nutritionnel conseillé en fer chez la femme enceinte doit être compris entre 25 et 35 mg/j, soit le double de celui de la femme en dehors d'une grossesse ce qui explique que la plupart des femmes vont présenter un déficit plus ou moins marqué en fer au cours de leur grossesse. Elles doivent donc être suivies de près médicalement puisqu'un déficit profond en fer est à l'origine d'anémie ferriprive qui peut avoir d'importantes conséquences sur leur santé.

De nombreuses études montrant que le fer alimentaire est mieux absorbé à 36 qu'à 12 semaines de grossesse permettent de mettre en évidence que les femmes enceintes sont particulièrement sensibles au risque de carence au cours du premier trimestre de leur grossesse expliquant le recours fréquent à la complémentation en fer à cette période.

Pour conclure, les femmes enceintes sont donc toutes à risque de carence en fer. Cependant, il existe un risque de carence encore plus élevé chez certaines d'entre elles : les adolescentes, les femmes qui ont des grossesses répétées, celles qui ont d'importantes métrorragies ou encore une alimentation pauvre en fer héminique trouvé notamment dans les poissons et la viande (végétariennes et végétaliennes). [4], [44], [49]



De son côté, la femme allaitante présente peu de risques de carence en fer et deux raisons permettent de l'expliquer :

- un allaitement maternel exclusif engendre une perte minimale en fer, comprise entre 0,2 et 0,4 mg/j, qui est par ailleurs compensée par l'aménorrhée de lactation ;
- la lactation s'accompagne d'une augmentation de l'absorption du fer alimentaire permettant de combler aisément la perte. [4]

▪ Iode

Des modifications importantes surviennent au cours de la grossesse, nécessitant une adaptation de la fonction thyroïdienne :

- augmentation des taux circulants de la principale protéine de transport des hormones thyroïdiennes, la TBG (*Thyroxine Binding Globulin*). Elle est secondaire à une diminution de la dégradation de la TBG au cours de la grossesse et à l'hyperœstrogénie qui est à l'origine d'une augmentation de la synthèse hépatique de TBG. Cette augmentation de TBG va être responsable d'une baisse des taux de T4 et T3 libres. Ainsi, afin de maintenir les concentrations de T4 et T3 libres normales, la thyroïde va être stimulée ce qui conduira à une augmentation de la production des hormones thyroïdiennes ;
- présence, dans la circulation, d'une grande quantité d'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) d'origine placentaire au cours du premier trimestre de la grossesse. Or, cette hormone présente une analogie de structure avec la TSH, elle va donc stimuler la thyroïde et la production de thyroxine T4 ;
- augmentation de la filtration glomérulaire secondaire à l'hyperœstrogénie. Il en résulte une augmentation de la clairance rénale de l'iode, donc une diminution de l'iodure plasmatique. Celle-ci est en partie compensée par une augmentation du captage de l'iode par la glande thyroïde. Cependant, si la concentration plasmatique d'iode est basse du fait d'apports insuffisants, cette compensation ne sera pas réalisable.

Ainsi, en raison de cette augmentation de la production d'hormones thyroïdiennes au cours de la grossesse accompagnée d'une diminution du pool iodé, les besoins en iode sont augmentés chez la femme enceinte. La grossesse est donc une période à risque de carence et ce risque est d'autant plus grand chez la femme enceinte au cours de la deuxième partie de sa grossesse puisque, en plus des modifications citées précédemment, cette deuxième période est marquée par un transfert transplacentaire d'une fraction de l'iode inorganique maternel, dans le but d'assurer la synthèse des hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde fœtale.

Des études épidémiologiques chez les femmes enceintes ont montré qu'au cours de la grossesse, les apports moyens en iode correspondent à moins de 50% des apports nutritionnels conseillés dans cette situation (200-250 µg d'iode par jour). Ce déficit d'apport, décrit chez de nombreuses femmes enceintes, explique la fréquence élevée de la carence iodée au cours de la grossesse. Par exemple, en 2003, l'iodurie médiane au cours de la grossesse en Limousin était de 58 µg/L et 76% des valeurs étaient inférieures à 100 µg/L, l'iodurie médiane comprise entre 50 et 99 µg/L correspondant à une carence iodée légère. [50], [51]

Afin de maintenir une physiologie thyroïdienne normale chez la mère allaitante et chez l'enfant nourri au sein, les besoins en iode sont également augmentés au cours de la lactation (ANC compris entre 200 et 250 µg d'iode par jour).

Les carences en iode sont plus rares qu'au cours de la grossesse, du fait du retour à la normale de la fonction thyroïdienne après l'accouchement. Ils sont principalement observés chez les femmes qui ont développé une carence iodée profonde au cours de leur grossesse. [51]

▪ Sélénium

La grossesse et l'allaitement nécessitent des apports augmentés en sélénium. Si l'alimentation ne permet pas de couvrir cette augmentation des besoins, des déficits peuvent apparaître. D'après la littérature, des déficits en sélénium ont été principalement retrouvés chez la femme enceinte, lors de son premier trimestre de la grossesse. [52]

Comme pour le zinc, les femmes fumeuses, enceintes ou allaitantes, s'exposent à un risque plus élevé de carence en sélénium en raison d'une consommation importante de cet oligo-élément par l'organisme pour lutter contre le stress oxydant et l'état inflammatoire qu'engendre la fumée de cigarette.

II.2.1.1.3. Personnes âgées

Les personnes âgées constituent la population la plus à risque de carences en oligo-éléments. Contrairement aux autres groupes décrits précédemment, les carences ne proviennent pas, en général, d'une augmentation des besoins qui ne seraient pas couverts par l'alimentation. En effet, les apports nutritionnels conseillés sont très proches, voire identiques, de ceux des adultes [Annexe 4] hormis celui du chrome et du sélénium qui est augmenté. Les déficits d'apport en oligo-éléments, à l'origine de fréquentes carences chez le sujet âgé, proviennent essentiellement d'une diminution progressive de la consommation alimentaire qui est causée par divers facteurs physiologiques :

- des altérations sensorielles avec une modification du goût et de l'odorat sont à l'origine d'une inappétence, conduisant à une sous-alimentation du sujet âgé.

Le goût est diminué, surtout après 50 ans, du fait d'une diminution du nombre de bourgeons gustatifs dans les papilles, d'une baisse du nombre de papilles fonctionnelles et des connexions axonales. La diminution du goût, variable selon les individus, est plus importante pour la perception de la sensation salée. Par ailleurs, la sensation amère est mieux détectée que le sucré ce qui peut amener le sujet âgé à éliminer certains aliments de son alimentation.

L'odorat est également perturbé lors du vieillissement. En effet, le seuil de détection des odeurs augmente de façon importante avec l'âge tandis que la capacité à identifier l'odeur perçue diminue au cours du temps. Ces modifications de perception des odeurs influencent le comportement : plus l'odeur est agréable et plus l'envie de manger augmente, or le plaisir provoqué par les odeurs diminue avec l'âge.

Ainsi, l'altération du goût et de l'odorat va entraîner une perte du plaisir à l'alimentation, conduisant souvent le sujet âgé à s'alimenter de façon insuffisante et monotone ce qui favorise l'installation progressive de phénomènes d'anorexie et de carences ;

- le vieillissement s'accompagne également d'une dégradation de la dentition, de troubles de la mastication et de déglutition amenant le sujet âgé à consommer des aliments moins durs. Ainsi, la consommation de viandes et de fruits secs oléagineux notamment, qui sont plus difficiles à mastiquer, est souvent limitée entraînant de faibles apports en protéines et en certains oligo-éléments (chrome, cuivre, fer et zinc) ;
- les capacités digestives se dégradent avec le temps, entraînant le sujet âgé à diminuer son apport alimentaire. En effet, le ralentissement de la vidange gastrique et la distension précoce de l'antrum de l'estomac sont constatés avec l'âge et ils vont être responsables d'une sensation de satiété prématurée. Le sujet âgé a donc tendance à s'arrêter de manger rapidement, au milieu du plat principal par exemple. Par ailleurs, la motricité des muscles étant diminuée avec l'âge, la personne âgée se plaint souvent de dyspepsie, sensation d'inconfort digestif avec des nausées, ballonnements et une douleur à l'estomac. L'ensemble de ces symptômes la conduit à limiter ses apports alimentaires et parfois à exclure certains aliments, notamment ceux riches en fibres, certains fruits et légumes, pourtant très riches en vitamines et oligo-éléments.

L'ensemble de ces facteurs entraîne une diminution de l'appétit et des modifications de comportement alimentaire du sujet âgé, qui réduit, au cours du temps, ses apports alimentaires et la diversité de son alimentation. Ces modifications physiologiques constituent la cause principale de survenue de carences en oligo-éléments. Cependant, certaines pathologies jouent également un rôle, notamment par les régimes restrictifs qu'elles impliquent (régime sans sel, sans résidu ou sans graisse au long cours, régime diabétique...). Par ailleurs, la prise de médicaments a un impact sur l'appétit, en particulier chez les patients polymédicamentés. Les médicaments étant pris en général en début de repas, leur nombre important va demander une quantité suffisante d'eau pour leur déglutition ce qui va exercer un véritable effet coupe-faim.

Du fait de cette diminution des apports alimentaires, les sujets âgés peuvent être carencés en divers oligo-éléments, le **fer**, le **zinc**, le **cuivre**, le **sélénium** et le **chrome** étant les plus à risque de carence. [4], [27], [29], [44]

II.2.1.1.4. Sportifs et sujets à activité physique intense

Des carences en certains oligo-éléments existent chez les sportifs. En général, elles ne résultent pas d'un déficit d'apport puisque le sujet sportif, notamment de haut niveau, contrôle son alimentation et adapte ses apports en nutriments en fonction de l'activité physique qu'il prévoit. Cependant, certains sportifs s'imposent parfois des régimes très sévères, visant à une perte de poids rapide, ce qui peut engendrer la survenue de déficits en certains oligo-éléments s'ils ne se supplémentent pas. Le zinc sera d'autant plus à risque de carence car le catabolisme musculaire survenant lors de ces importants régimes s'accompagne d'un relargage accru de zinc dans les urines. [18]



II.2.1.2 Déficits d'utilisation

La survenue de carences en oligo-éléments chez un individu peut également s'expliquer par des déficits d'utilisation. Ces derniers sont probablement beaucoup plus fréquents que les déficits d'apports puisqu'ils se rencontrent dans de nombreuses situations.

Deux types de raisons à ces déficits d'utilisation peuvent être distingués : les diminutions d'absorption des oligo-éléments et l'augmentation des pertes. [5]

II.2.1.2.1. Diminutions d'absorption des oligo-éléments

L'absorption des oligo-éléments peut être réduite par de nombreux facteurs. Il sera vu, dans un premier temps, que la forme chimique de l'oligo-élément conditionne elle-même son absorption. Dans un second temps, l'influence négative des autres constituants du repas sur l'absorption des oligo-éléments sera abordée avant de terminer sur des facteurs en lien avec l'individu.

II.2.1.2.1.1. Forme chimique de l'oligo-élément

La forme chimique des éléments-trace essentiels, plus précisément la valence des ions métalliques sous laquelle ils se présentent dans l'alimentation, influence leur absorption intestinale.

L'absorption de certains oligo-éléments est peu dépendante de leur valence, c'est le cas du cuivre, du manganèse et du zinc par exemple. À l'inverse, la valence du fer va avoir une importance notable. Ce dernier se présente sous deux formes dans l'alimentation : une forme hémunique, bien absorbée (biodisponibilité proche de 25 %) et rencontrée uniquement dans les aliments d'origine animale et une forme non hémunique qui est trouvée dans les végétaux, les œufs et les produits laitiers et dont l'absorption est beaucoup plus faible, souvent très inférieure à 10 %. C'est dans cette deuxième forme que la valence du fer a une importance. En effet, les ions ferriques Fe^{3+} présents dans le fer non hémunique ne peuvent pas directement être absorbés sous cette forme par l'organisme, ils ont besoin d'être préalablement réduits en ions ferreux Fe^{2+} avant d'intégrer la cellule intestinale. On peut également ajouter que, contrairement à la forme hémunique, l'absorption du fer non hémunique est très dépendante des autres substances présentes dans le repas. Ainsi, les substances qui favorisent la réduction des ions Fe^{3+} en ions Fe^{2+} augmentent l'absorption du fer. Parmi celles-ci, on trouve la vitamine C (acide ascorbique), l'acide citrique des agrumes ou encore l'acide malique des pommes. [4], [29]

II.2.1.2.1.2. Contenu des repas

L'alimentation apporte des nutriments indispensables au bon fonctionnement de l'organisme mais ces derniers peuvent également jouer un rôle défavorable sur l'absorption des oligo-éléments. Ces nutriments, dits nutriments inhibiteurs, sont de diverses natures.



- Protéines, peptides, acides aminés

Les protéines sont de véritables sources d'oligo-éléments mais l'assimilation de ces derniers varie en fonction de la qualité des protéines. Les protéines facilement digérées libèrent des peptides ou acides aminés, facilitant alors l'absorption des éléments-trace. A l'inverse, les protéines de haut poids moléculaire vont être faiblement digérées ce qui va rendre les oligo-éléments peu assimilables.

Des peptides et acides aminés provenant de l'alimentation ou issus de l'hydrolyse des protéines peuvent également diminuer l'absorption de certains oligo-éléments. C'est le cas de la méthionine qui est un inhibiteur compétitif de l'absorption du sélénium. Le sélénium trouvé dans les aliments se présente le plus souvent sous la forme de sélénométhionine, forme organique du sélénium facilement absorbable par l'organisme. Or, la méthionine utilise les mêmes systèmes de transport que la sélénométhionine et entraîne ainsi, par compétition, une diminution de l'absorption du sélénium alimentaire.

Enfin, il a été mis en évidence un effet inhibiteur des protéines de soja sur l'absorption du fer mais le mécanisme à l'origine de cette inhibition reste encore inconnu. [29]

- Vitamines

Certaines vitamines ont une influence sur l'absorption d'oligo-éléments. C'est le cas de la vitamine C puisque des doses importantes d'acide ascorbique diminuent l'absorption du cuivre. En effet, la vitamine C à forte dose va réduire l'ion Cu^{2+} en Cu^+ qui est alors moins assimilable par l'organisme. Par ailleurs, cette vitamine peut également entraîner une diminution de l'absorption du sélénium. L'association du sélénite de sodium (trouvé dans les compléments alimentaires notamment) avec l'acide ascorbique à forte dose aboutit à la formation de sélénium élémentaire qui est non absorbable. [29], [52]

- Phytates et fibres

L'acide phytique ou acide myo-inositol hexaphosphorique est naturellement présent dans l'enveloppe ou le son de nombreuses graines et constitue la forme de réserve en phosphore pour les céréales et les légumineuses. Dans ces végétaux, le phosphore se présente sous forme d'acide phytique et de phytates (sels de sodium, de potassium...). Cependant, la consommation d'aliments riches en ces composants phosphorés engendre une diminution de l'absorption des oligo-éléments. En effet, l'acide phytique a la capacité de chélater divers cations (Co^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+}) et va former, avec eux, des sels peu solubles voire insolubles. Ainsi, les oligo-éléments complexés sont peu assimilables par l'organisme ce qui explique que leur absorption intestinale soit très faible. Cette action inhibitrice des phytates est potentialisée par des concentrations élevées en calcium et en magnésium puisque ces deux minéraux permettent la formation de complexes totalement insolubles (phytate - Ca/Mg - oligo-élément) rendant alors impossible l'absorption intestinale des oligo-éléments.

Les fibres (cellulose, hémicellulose, pectine, lignine, polysaccharides, gommages...) contiennent de nombreux oligo-éléments. Cependant, elles ont la capacité, par leurs charges négatives, de retenir certains cations bivalents, notamment le cuivre, le fer, le manganèse, le sélénium et le zinc, les rendant inassimilables par l'organisme. [5], [9], [29]

- Autres exemples d'inhibiteurs

Des polyphénols inhibent de façon importante l'absorption du fer non hémérique. C'est le cas des tannins du thé qui ont un effet inhibiteur puissant du fait de la formation de précipités insolubles de tannates de fer. Des tannins sont également retrouvés dans le café et le vin mais leur effet inhibiteur est bien moindre que celui du thé.

L'acide oxalique, présent sous forme de sels (oxalate de potassium, de calcium...) dans divers végétaux comme l'oseille, les épinards ou encore le cacao, diminue l'absorption intestinale du fer.

L'absorption du molybdène est diminuée par d'importantes concentrations de sulfates. [29]

Tableau 8 : Liste des principaux composés inhibiteurs de l'absorption d'oligo-éléments

Composé	Oligo-élément
Méthionine	Se
Soja	Fe
Acide ascorbique (vitamine C)	Cu
Phytates	Co, Cu, Fe, Mn, Ni, Zn
Fibres (à forte dose)	Cu, Fe, Mn, Se, Zn
Tannins	Fe
Acide oxalique	Fe

- Interaction entre oligo-éléments

Au cours de l'absorption au niveau intestinal, les oligo-éléments vont interagir, augmentant l'absorption de l'un au détriment de l'autre. Ces interactions peuvent s'expliquer par des phénomènes de compétition, lorsque deux oligo-éléments apportés par l'alimentation ne possèdent qu'un seul transporteur membranaire ou plasmique mais également lorsqu'un oligo-élément entraîne la synthèse d'une protéine de stockage intestinale non spécifique ce qui diminue l'absorption des autres oligo-éléments qu'elle peut fixer. C'est le cas du zinc qui induit la synthèse de métallothionéines, permettant son absorption puis son stockage au détriment du cuivre, qui sera retenu à l'intérieur des cellules intestinales puis éliminé par voie intestinale lors de la desquamation de ces cellules. [5], [9], [29]

Ainsi, il existe de nombreux phénomènes d'inhibition entre les oligo-éléments mais il est toutefois possible de rencontrer, à l'inverse, des phénomènes de potentialisation. Par exemple, l'absorption du fer et du manganèse est augmentée en présence de cuivre. Le tableau suivant résume la plupart de ces interactions.



Tableau 9 : Possibles interactions entre oligo-éléments [2], [9]

Oligo-élément	Potentialisateurs	Inhibiteurs
Al		F
Ag		Se
F	Cu, Mn, Mo	Al, Si
Fe	Cu, Mo, Ni	Co, Cr, Mn, Zn
Co	I	Fe, Mn, Se
Cr		Fe, Zn
Cu	F, Mn	Fe, Mo, Se, Zn
I	Co, Mn	Li
Li		I
Mn	Cu, F, I	Co, Fe, Se, Si
Mo	Fe	Cu, Si
Se		Ag, Co, Cu, Mn
Si		Al, Fe, Mn, Mo
Zn		Cr, Cu, Fe

Ces phénomènes d'inhibition entre oligo-éléments sont toutefois négligeables au cours des repas et vont se rencontrer essentiellement lorsqu'un oligo-élément est apporté en quantité importante dans l'organisme, apport qui doit être plusieurs fois supérieur au besoin quotidien, ce qui peut correspondre à une intoxication chronique ou au cours d'une mono-supplémentation en un oligo-élément ciblé. [5]

II.2.1.2.1.3. Facteurs liés à l'individu

Différents facteurs en lien avec l'individu peuvent diminuer l'absorption des oligo-éléments et donc engendrer des déficits d'utilisation à l'origine d'états de carence. Ces facteurs peuvent être classés en deux groupes : les paramètres physiologiques de l'individu et les situations pathologiques.

Certains paramètres physiologiques influencent la résorption des oligo-éléments à partir de l'alimentation :

- l'état du tube digestif joue un rôle non négligeable par divers paramètres.

En premier lieu, les sécrétions gastriques ont une importance notable. En effet, étant donné que l'acidité gastrique intervient dans la libération du fer non hémérique à partir des végétaux et dans sa solubilisation (ces deux paramètres étant facilités à un pH inférieur à 3), une baisse des sécrétions gastriques entraîne une baisse de la biodisponibilité du fer des végétaux et par conséquent, une diminution de l'absorption intestinale du fer non hémérique.

La vitesse du transit est le deuxième paramètre qui influence cette absorption. L'accélération du transit provoque une diminution de leur absorption et pourra être à l'origine de carences notamment en cuivre, zinc et fer rencontrées dans certaines pathologies digestives.

D'autres paramètres peuvent diminuer l'absorption des éléments-trace : la flore intestinale et l'état de la muqueuse au niveau de la lumière intestinale, des phénomènes de compétition entre oligo-éléments pour un transporteur ou un récepteur au niveau de la cellule intestinale... [4], [5], [29]

– le **statut biologique en oligo-éléments**

L'absorption et la rétention de plusieurs éléments-trace par l'organisme dépendent des apports alimentaires de l'individu. Ainsi, des apports élevés en oligo-éléments peuvent entraîner une diminution de leur absorption intestinale et une augmentation de leur pertes par voie digestive ou urinaire. À l'inverse, dans le cas du fer par exemple, des apports marginaux conduisent à une augmentation du nombre de sites de fixation au niveau de la bordure en brosse des cellules intestinales ce qui permet une plus grande absorption du fer. [29]

– l'**âge de l'individu**

L'assimilation des oligo-éléments varient en fonction de l'âge de l'individu. Tout d'abord, les nouveau-nés ont un système digestif encore immature ce qui engendre une mauvaise assimilation des nutriments. D'ailleurs, cette immaturité est d'autant plus marquée chez les prématurés ce qui explique qu'ils soient à fort risque de carences. Par la suite, chez les nourrissons, l'absorption des éléments-trace essentiels est relativement élevée, probablement du fait d'une alimentation lactée exclusive (absence de nutriments inhibant leur absorption). Cependant, le fer, le cuivre et le zinc sont moins bien absorbés à partir des laits infantiles en comparaison au lait maternel. Enfin, l'absorption des oligo-éléments est diminuée chez les personnes âgées et plusieurs phénomènes peuvent l'expliquer : augmentation du pH gastrique, baisse des sécrétions intestinales, atrophie des villosités intestinales, etc. [29]

Une diminution de l'absorption des oligo-éléments est constatée dans de nombreuses pathologies. Des maladies génétiques peuvent en être la cause. Par exemple, certains enfants de sexe masculin peuvent hériter d'une anomalie génétique liée au chromosome X causant une carence en cuivre par malabsorption et trouble de son transport. Ce trouble, appelé maladie de Menkès, est très rare et se manifeste dans la période néonatale. Le tableau clinique et l'évolution de ce trouble sont particulièrement sévères. [47], [53] La mucoviscidose en est un autre exemple : près de 85 % des patients atteints de cette maladie développent une insuffisance pancréatique qui est responsable d'une malabsorption des nutriments à l'origine de carences en certains oligo-éléments (notamment en fer, en zinc et en sélénium). De plus, l'épaississement caractéristique du mucus qui recouvre les muqueuses du tractus intestinal favorise cette malabsorption. [54], [55]

Plusieurs pathologies digestives constituent également des causes de malabsorption des éléments-trace essentiels. Parmi elles, on trouve l'insuffisance pancréatique, les résections intestinales à la suite de cancers ou de maladies inflammatoires, ou encore la maladie cœliaque qui révèle un syndrome de malabsorption des micronutriments notamment du fer et du zinc. [5], [56]

Enfin, il est fréquent de rencontrer des carences par malabsorption, notamment en fer, sélénium, zinc et cuivre, à la suite de chirurgies qui provoquent des court-circuits digestifs (chirurgie bariatrique de type by-pass gastrique, shunt biliopancréatique, switch duodéal). [44]

Par ailleurs, certains médicaments utilisés dans le traitement de pathologies sont à l'origine d'une diminution de l'absorption d'oligo-éléments. En effet, ils vont être à l'origine d'une chélation d'éléments-trace essentiels ce qui peut aggraver des états de carence préexistants. Par exemple, des antibiotiques, les tétracyclines, chélatent le fer et le zinc et une fois complexés, ces deux oligo-éléments ne peuvent plus être absorbés par l'organisme et sont éliminés. Cette propriété chélatrice explique d'ailleurs certains effets indésirables. Ainsi, le carbimazole (antithyroïdien de synthèse) ou encore le captopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) sont deux médicaments qui contiennent dans leur structure chimique un groupement sulfhydryle (-SH) qui va chélater le zinc. Or, le zinc joue un rôle important dans la fonction gustative, il est nécessaire à la synthèse de la gustine (zincoprotéine participant au maintien de l'architecture des bourgeons gustatifs) et il participe à la structure d'autres métallo-enzymes intervenant dans le goût. Ainsi, cette chélation du zinc explique que, dans les monographies respectives du carbimazole et du captopril, une « agueusie » et une « altération du goût » soient mentionnées dans la liste d'effets indésirables. [5], [57]

II.2.1.2.2. Augmentation des pertes en oligo-éléments

L'augmentation des pertes constitue une autre cause de carence en oligo-éléments. Elle est peu fréquente chez l'individu en bonne santé, elle se rencontre essentiellement en cas d'hypersudation ou de jeûne.

Alors qu'ils sont peu exposés au risque de carence en oligo-éléments par déficit d'apport, les sportifs et sujets à activité physique intense le sont beaucoup plus fréquemment par augmentation des pertes. Des déficits en oligo-éléments, et plus rarement des états de carence, sont causés par des pertes sudorales souvent élevées et, parfois, par des pertes urinaires du fait d'un métabolisme accéléré par l'activité physique. Les statuts en trois oligo-éléments, celui en fer, en zinc et en sélénium, sont à surveiller chez le sportif. Ce dernier doit être particulièrement attentif à son statut en fer puisque cet oligo-élément est le plus à risque de déficit. En plus d'une insuffisance d'apport en fer, en particulier si les apports en protéines animales sont peu importants, et de sa malabsorption, d'autres facteurs peuvent expliquer les déficiences. En effet, au cours d'un effort physique, le fer est éliminé de l'organisme en partie dans la sueur mais également dans les urines qui constituent la voie principale de son élimination, le métabolisme du fer s'accroissant à l'activité. Les pertes urinaires de fer peuvent être augmentées, principalement par de possibles saignements locaux ou vésicaux, lors de microtraumatismes répétés en cas de sports agressifs. Des pertes gastro-intestinales viennent s'ajouter, notamment en cas d'efforts intenses et prolongés ou de chocs répétés, lors de l'ischémie du tube digestif de sportifs déshydratés, ou encore du fait d'une hémolyse qui peut survenir pendant l'effort. Par ailleurs, la prise fréquente d'anti-inflammatoires chez le sportif peut augmenter les saignements et aggraver les pertes digestives. [4], [29], [58]



Concernant le cuivre, le chrome, l'iode et le silicium, les apports alimentaires doivent être suffisants et adaptés à l'activité puisque ces oligo-éléments sont excrétés dans la sueur de façon proportionnelle à l'intensité et à la durée de l'effort. Toutefois, les pertes de ces oligo-éléments dans la sueur sont en partie compensées par la réduction des pertes urinaires ce qui explique que, dans le cadre d'apports suffisants, aucune carence n'est constatée. [4], [18]

À côté de ces causes physiologiques, de nombreuses pathologies vont être à l'origine d'une augmentation des pertes en oligo-éléments.

Elle peut se faire par voie cutanée, c'est le cas des brûlures étendues qui vont provoquer des pertes importantes de liquides d'exsudation cutanée, mais également par voie digestive, lors de pertes de liquides intestinaux dans les fistules digestives par exemple. La voie urinaire peut être aussi impliquée, l'excrétion urinaire accrue de zinc rencontrée dans les hépatopathies chroniques en est un exemple. [5], [44]

Les situations pathologiques à l'origine de cette augmentation des pertes sont diverses, en voici quelques unes :

- les patients hémodialysés chroniques perdent des quantités non négligeables d'oligo-éléments en cours de dialyse. Or, la perte de sélénium et de zinc va altérer les mécanismes de défense antioxydante de l'organisme favorisant l'installation d'un stress oxydant chez ces patients ;
- les saignements chroniques, surtout lorsqu'ils sont répétés, causent des pertes excessives en fer pouvant aboutir à une carence. De nombreuses pathologies peuvent être impliquées : hémorroïdes, fibrome utérin, endométriose, varices œsophagiennes, hernie hiatale, ulcère, polypes... ;
- les diabètes de type I, II et secondaire à la pancréatite chronique sont fréquemment à l'origine d'un déficit en zinc du fait d'une augmentation des pertes urinaires ;
- les diarrhées chroniques, rencontrées notamment dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), provoquent une augmentation des pertes digestives en oligo-éléments.

De très nombreuses maladies entraînent donc un déficit en certains oligo-éléments. La plupart du temps, même si ce déficit n'est pas à l'origine de ces maladies, il peut entraîner leur chronicité puisqu'il va perturber des mécanismes de défense de l'organisme et participer aux processus dégénératifs aboutissant, notamment, à des lésions vasculaires (comme dans le diabète ou l'insuffisance rénale). [5], [29], [44]

Les déficits d'apport et d'utilisation des oligo-éléments sont, ainsi, le plus souvent liés à l'individu. Cependant, d'autres facteurs peuvent être à l'origine de carences et en général, ils ne sont pas en relation directe avec l'individu.



II.2.1.3 Autres facteurs

En plus des déficits d'apport et des déficits d'utilisation, d'autres facteurs peuvent provoquer ou aggraver des carences en oligo-éléments :

- l'origine géographique des aliments a son importance. En effet, les sols de plusieurs zones sont très pauvres en certains oligo-éléments, c'est le cas de la Nouvelle-Zélande ou encore de la Chine qui contiennent très peu de sélénium. Les cultures dans ces régions auront ainsi des teneurs réduites en sélénium et les populations, en consommant ces cultures, pourront développer des états de déficit si leur alimentation n'est pas diversifiée. Par ailleurs, le pH des sols joue aussi un rôle. En reprenant l'exemple du sélénium, les sols de certaines régions de la Finlande ont un pH acide entraînant sa précipitation avec le fer, ce qui les rend insolubles et faiblement assimilables par les plantes [52] ;
- les techniques de culture intensive appauvrissent progressivement les sols en oligo-éléments induisant une perte du pouvoir nutritif des aliments cultivés ;
- le traitement industriel des produits agricoles réduit la teneur en micronutriments dans les aliments. Par exemple, le raffinage diminue leur concentration : des farines très raffinées peuvent avoir perdu près de 90 % de leur teneur en chrome de départ mais également une part importante de fer, zinc et sélénium. Une consommation exclusive de produits transformés peut ainsi induire ou aggraver une carence en oligo-éléments ;
- les modes de cuisson ont leur part de responsabilité. Par exemple, la cuisson dans l'eau élimine une partie des oligo-éléments présents dans l'aliment tandis que la cuisson à la vapeur douce les conserve. [5], [29]

II.2.2. Conséquences des carences en oligo-éléments

Cette partie pourrait constituer à elle seule un travail de thèse puisque les conséquences d'une carence en un oligo-élément sont multiples et le développement de ces répercussions pour l'ensemble des oligo-éléments serait un travail, certes très intéressant, mais trop long dans le cadre de ma thèse.

Étant donné qu'il a été vu, dans la partie précédente, que des groupes de population (enfants, femmes enceintes et allaitantes, personnes âgées et sportifs) sont particulièrement à risque de carences en certains oligo-éléments, seuls les conséquences de ces carences seront décrites dans cette partie.

II.2.2.1 Nourrissons, enfants et adolescents

Il a été vu précédemment que l'enfance et l'adolescence constituent des périodes à risque de carence en fer, en zinc, en iode et en cuivre. La carence en chacun de ces oligo-éléments va avoir des conséquences sur l'organisme, aussi bien sur la croissance et le développement de l'enfant que sur l'apparition de la puberté à l'adolescence.



▪ Fer

Dans l'organisme, le fer entre dans la composition de deux métalloprotéines : l'hémoglobine, qui est présente dans les globules rouges et qui a pour fonction de transporter l'oxygène des poumons aux cellules permettant ainsi leur fonctionnement, et la myoglobine, qui est présente dans le myocarde et dans les muscles squelettiques et qui assure leur oxygénation en captant l'oxygène de l'hémoglobine (du fait d'une affinité pour l'oxygène supérieure à celle de l'hémoglobine), en le stockant et en le libérant au cours du travail musculaire. C'est par ce rôle d'oxygénation tissulaire qu'assurent ces deux protéines dans l'organisme que la symptomatologie d'une carence en fer est comprise : diminution de l'appétit à effectuer des tâches consommatrices d'énergie (effort intellectuel, activités physiques), fatigue persistante, essoufflement inhabituel... Une moindre résistance aux infections et des anomalies dans le maintien de la température corporelle peuvent être également constatées. Les troubles de la carence ferriprive ne sont pas spécifiques à l'individu en bas âge et peuvent se rencontrer tout au long de sa vie en cas de déficit. [4], [5]

Par ailleurs, le fer joue un rôle capital dans le développement du système nerveux central puisqu'il intervient dans la maturation neuronale et dans la synthèse de neurotransmetteurs (il est le cofacteur de la tyrosine hydroxylase, enzyme limitante de la synthèse de dopamine et le cofacteur de la tryptophane hydroxylase qui permet la transformation du tryptophane en sérotonine). De ce fait, une carence en fer peut provoquer une altération des fonctions cognitives de l'enfant et être à l'origine de difficultés intellectuelles et motrices : troubles du comportement (apathie, irritabilité) et du sommeil, difficulté de concentration, déficit d'attention...

La réversibilité complète de ces anomalies après correction du statut en fer n'étant pas réellement confirmée, la prévention de la carence martiale à cet âge apparaît donc indispensable. [4], [59], [60]

▪ Zinc

Une carence en zinc entraîne un ralentissement de la croissance staturo-pondérale, aussi bien chez le nourrisson que chez l'enfant et elle se traduit par un retard du développement pubertaire à l'adolescence. Ces symptômes sont en partie expliqués par le rôle de cofacteur enzymatique du zinc puisqu'il est impliqué dans l'activité de plus de 200 enzymes zinco-dépendantes dont certaines jouent un rôle important dans la croissance, comme les phosphatases alcalines osseuses et les collagénases qui interviennent dans le métabolisme osseux. Par ailleurs, il a été démontré que la carence en zinc entraîne une baisse de sécrétion de l'hormone de croissance, et par conséquent, une baisse de sécrétion du facteur de croissance IGF-1 (sa sécrétion se faisant par le foie sous l'action de l'hormone de croissance). Or, l'une des fonctions de ce facteur IGF-1 est de stimuler la croissance du cartilage de conjugaison des os longs.

Des phénomènes d'anorexie à l'origine d'une perte de poids pourront également être constatés en cas de carence en zinc, cet oligo-élément étant impliqué dans l'odorat et le goût [4], [5], [29]

- **Iode**

L'iode est un nutriment essentiel pour le développement de l'enfant, notamment au niveau cérébral. La survenue d'une carence plus ou moins profonde pendant la vie fœtale et/ou au cours des trois premières années de vie peut être à l'origine de lésions cérébrales. Il en résulte une altération du développement cognitif et moteur de l'enfant ayant diverses conséquences : troubles cognitifs, déficit intellectuel avec diminution des facultés d'attention et de compréhension, retard staturo-pondéral et retard pubertaire à l'adolescence.

Quel que soit l'âge de l'enfant, une carence iodée peut entraîner une hypothyroïdie clinique et le développement d'un goitre euthyroïdien. [4], [46], [47]

- **Cuivre**

Les enfants sévèrement carencés en cuivre peuvent présenter une hypopigmentation cutanée, une hypotonie ou encore des troubles de la croissance. Biologiquement, une anémie et une neutropénie sont possiblement retrouvées, à l'origine d'une asthénie et d'une augmentation de la sensibilité aux infections. [47]

II.2.2.2 Femmes enceintes et allaitantes

La grossesse, plus que la lactation, est une période à risque de carence en oligo-éléments, en particulier en zinc, fer, iode et sélénium. Ces carences vont être à l'origine des conséquences, parfois dramatiques, sur la santé de la femme enceinte et de son fœtus mais également sur le déroulement de l'accouchement.

- **Zinc**

Une carence profonde en zinc peut avoir de graves conséquences, autant chez le fœtus que chez la femme enceinte. Concernant le fœtus, des malformations congénitales, affectant principalement le squelette et le système nerveux central, ont été rapportées et imputées à une carence en zinc au cours de la grossesse. En effet, cette carence est impliquée dans le développement de deux anomalies du tube neural, l'anencéphalie et le spina bifida, aboutissant à des avortements. Par ailleurs, la carence en zinc gestationnelle peut être à l'origine, chez le nouveau-né, d'un faible poids de naissance et d'un retard de croissance, ce dernier étant très fréquent lorsque les mères continuent de fumer pendant leur grossesse.

Un déficit sévère en zinc peut également avoir des conséquences sévères sur la mère, que ce soit lors de sa grossesse (risque de pré-éclampsie, fréquence accrue d'infections) et au cours de l'accouchement : travail prolongé, accouchement prématuré ou encore risque d'hémorragie à l'accouchement par atonie utérine. [44], [48]

- **Fer**

De nombreuses manifestations sont attribuées à l'anémie ferriprive de la grossesse qui est la conséquence d'une carence sévère en fer. Une fatigue importante, un essoufflement à l'effort voire au repos et une moindre résistance aux infections peuvent ainsi affecter la femme enceinte. Des risques sont aussi décrits à l'accouchement : mauvaise tolérance aux hémorragies de la délivrance et aux interventions chirurgicales à la naissance. Une carence martiale en début de grossesse peut être à l'origine d'un accouchement prématuré, d'un petit



poids de naissance pour le nouveau-né et d'un risque de mortalité périnatale, conséquences qui ne sont pas rencontrées si l'anémie ferriprive apparaît au cours du dernier trimestre de la grossesse.

Cependant, de graves conséquences sont aussi rencontrées en cas de carence moins profonde : anomalies placentaires chez la mère, troubles cardiaques et détresse respiratoire chez le nouveau-né. [4], [44], [49]

▪ Iode

Que ce soit au cours de la grossesse ou au cours de la lactation, une carence iodée entraîne une augmentation de la concentration de TSH qui va stimuler la thyroïde. Il en résulte un accroissement du volume thyroïdien chez la femme qui est corrélé à l'importance de la carence iodée, plus elle est profonde, plus la thyroïde est hypertrophiée. Cette hypertrophie n'est pas complètement réversible après l'accouchement et elle pourra réapparaître et s'aggraver à chaque grossesse suivante. [50]

La thyroïde, à force d'être stimulée, va s'épuiser. Ainsi, à terme, une hypothyroïdie peut se développer engendrant des complications obstétricales parfois dramatiques : hypertension gravidique et pré-éclampsie, décollement placentaire, avortement spontané, accouchement prématuré et hémorragie du post-partum.

Une profonde carence iodée chez la femme enceinte peut avoir d'importantes conséquences pour le fœtus : retard de croissance intra-utérin et petit poids à la naissance, détresse respiratoire néo-natale ou encore augmentation de la mortalité périnatale et infantile. [61]

Toutefois, des répercussions sur le développement de l'enfant s'observent également en cas de carence moins profonde :

- lors d'une carence iodée modérée à sévère (iodurie médiane inférieure 50 µg/j), une augmentation des infections néonatales peut être constatée du fait d'une altération de la réponse immunitaire du nouveau-né. Si cette carence, responsable d'une hypothyroïdie maternelle, s'installe au cours de la première moitié de la grossesse, des troubles du développement du système nerveux central peuvent apparaître chez le fœtus, à l'origine d'un crétinisme neurologique à la naissance : retard mental, démarche anormale de type spastique et/ou ataxique, altération du tonus musculaire (hypotonie ou hypertonie), strabisme, surdité par atteinte cochléaire, mais néanmoins sans retard statural, le nanisme étant caractéristique du crétinisme myxœdémateux. Cependant, cette deuxième forme de crétinisme peut se déclarer en cas de carence iodée associée à un déficit en sélénium ;
- lors d'une carence iodée légère (iodurie médiane entre 50 et 99 µg/j), l'hypothyroïdie de la mère, surtout si elle se déclare au cours du premier trimestre de la grossesse, peut être à l'origine d'anomalies du développement psychomoteur et intellectuel du fœtus se traduisant, chez l'enfant, par des déficits dans le domaine de la vision et de la motricité et des déficits intellectuels (diminution du QI global, hyperactivité et déficit de l'attention notamment). [4], [50], [61]

▪ Sélénium

Des carences en sélénium en début de grossesse augmentent les risques de pré-éclampsie et sont à l'origine d'avortements précoces. [44], [52]



II.2.2.1 Personnes âgées

Il a été vu précédemment que le vieillissement entraîne des modifications physiologiques responsables d'une sous-alimentation chez le sujet âgé, ce qui explique la fréquence élevée des carences, notamment en fer, zinc, cuivre, sélénium et chrome et par conséquent, l'apparition de divers troubles.

▪ Fer

Les personnes âgées constituent la population la plus à risque de carence en fer, du fait d'une diminution des apports alimentaires (baisse de la consommation de viandes notamment), d'une diminution d'absorption des oligo-éléments (augmentation du pH gastrique ce qui s'oppose à l'absorption du fer non hémique ou encore altération de la muqueuse intestinale) et d'une augmentation des pertes (saignements digestifs chroniques fréquents : ulcère gastro-duodéal, œsophagite sur reflux, utilisation chronique de médicaments comme l'acide acétylsalicylique ou les anticoagulants...). La principale conséquence d'une carence en fer correspond à l'anémie de type ferriprive (anémie hypochrome microcytaire). Les professionnels de santé doivent être vigilants car l'installation progressive de l'anémie chez le sujet âgé est souvent insidieuse, avec des manifestations parfois atypiques : une fatigabilité inexplicée, des signes de retentissement cérébral à type de troubles cognitifs et de syndrome dépressif, ou encore des complications aiguës comme l'angor, qui traduit l'hypoxie myocardique, ou des poussées d'insuffisance cardiaque ou respiratoire.

Par ailleurs, l'anémie ferriprive du sujet âgé demande une vigilance accrue car il n'existe pas de proportionnalité entre sa profondeur et la sévérité clinique, une simple fatigabilité pouvant être le seul signe d'une anémie marquée. [4], [62]

▪ Zinc

Tandis qu'elle est faible chez les sujets vivant à domicile, la fréquence de la carence en zinc est relativement élevée chez les patients institutionnalisés, du fait d'apports souvent insuffisants. Le zinc étant impliqué dans de nombreux processus, les symptômes d'une carence sont variés : baisse des fonctions immunitaires (baisse de la sécrétion d'interleukine-2, de lymphocytes et de cytokines, diminution de la phagocytose) à l'origine d'une incidence accrue des infections, difficulté de cicatrisation des plaies (le zinc accélère la réépithélialisation des plaies et la cicatrisation d'ulcères variqueux), apparition de troubles gustatifs (hypogoussie) et de la vision (baisse de la vitamine A et de la RPB, *rétinol binding protéine*, qui ont un rôle important dans la vision), ou encore léthargie. [4], [5], [44]

▪ Cuivre

Le cuivre intervient dans le métabolisme du fer, il est indispensable pour la liaison du fer à la transferrine, protéine de son transport dans l'organisme. Au niveau biologique, une carence en cuivre peut ainsi entraîner une anémie, de la même manière qu'un déficit en fer, qui se manifestera par les mêmes symptômes que l'anémie ferriprive mais qui sera résistante au traitement par le fer. [4]

Sur le plan neurologique, une carence en cuivre peut être à l'origine de troubles sensitifs associés à une spasticité pyramidale s'installant progressivement et qui se manifeste par des troubles de la marche, des crampes et des fasciculations. [63]

Le déficit en cuivre constitue également un facteur de risque des maladies cardio-vasculaires et il est impliqué dans la survenue de l'arthrose. [4]

▪ **Sélénium**

Du fait d'apports souvent insuffisants, les sujets très âgés ou ceux hospitalisés au long cours sont les plus à risque de carence en sélénium. Celle-ci, en particulier si elle est profonde, se manifestera principalement par des douleurs musculaires et une faiblesse dans les jambes signant une dystrophie des muscles squelettiques, par un déclin des fonctions cognitives qui est d'autant plus rapide que le statut en sélénium est bas, ou encore par la survenue d'infections. [4], [5]

▪ **Chrome**

Le chrome intervient dans le métabolisme des glucides, il agit comme potentialisateur de l'insuline. Ainsi, chez le sujet carencé en chrome, une diminution de la tolérance au glucose est constatée dont les principaux signes sont une augmentation de l'insuline circulante, une hyperglycémie à jeun ou encore une glycosurie.

Par ailleurs, le chrome joue un rôle dans le métabolisme des lipides, sa carence entraînant une augmentation des taux sanguins de cholestérol total et de cholestérol-LDL, une augmentation des triglycérides plasmatiques et une diminution du cholestérol-HDL.

Une perte de masse maigre ainsi qu'un déclin cognitif peuvent également être observés chez le sujet âgé présentant une carence en chrome. [4], [5], [44]

II.2.2.2 Sportifs et sujets à activité physique intense

Le risque de carence est limité chez le sportif, principalement par le fait que ce sujet s'impose une alimentation équilibrée et adapte ses apports alimentaires en fonction de son activité. Cependant, des états de déficit en oligo-éléments, essentiellement en fer, en zinc et en sélénium, sont possibles et ils ne sont pas sans conséquence, que ce soit sur les performances du sportif ou sur sa santé.

▪ **Fer**

L'« anémie du sportif », constatée lors de la reprise de l'entraînement après une période de repos ou encore à la suite d'une activité physique intense et de longue durée, n'est pas une déficience vraie et ne dure pas dans le temps. Elle se manifeste par une diminution transitoire du nombre des hématies, de l'hématocrite et de l'hémoglobininémie. L'« anémie du sportif » est probablement la conséquence de deux processus : une hémodilution traduisant l'adaptation de l'organisme à l'effort prolongé et un processus hémolytique qui vise à libérer le fer des érythrocytes pour la synthèse de nouvelles hématies et protéines musculaires, l'intensité de l'hémolyse étant proportionnelle à la durée de l'effort.

Des conséquences à plus long terme d'un déficit en fer chez le sportif ont été décrites, en particulier chez les athlètes de sexe féminin qui sont plus à risque de carence en raison des pertes menstruelles. Au niveau biologique, il est fréquent de retrouver une diminution de la sidérémie et de la ferritinémie ainsi qu'une baisse de l'hémoglobininémie, notamment au cours de la saison de compétition.



Les conséquences cliniques correspondent à une baisse des performances et de la puissance maximale aérobie ainsi qu'à des périodes de fatigue qui se normalisent après un repos prolongé. Par ailleurs, plusieurs études ont pu mettre en évidence une augmentation de la production de lactates à l'exercice chez des sportifs carencés en fer alors que cette production serait significativement abaissée après une complémentation en fer. Ainsi, une carence en fer peut avoir des conséquences néfastes non seulement sur la puissance maximale aérobie (par baisse de l'hémoglobine) mais également sur la capacité maximale de la filière anaérobie puisque cette dernière est limitée par l'accumulation de lactates dans le muscle. [29], [58]

▪ **Zinc**

Le statut en zinc doit être surveillé chez le sportif, en raison de l'augmentation de ses pertes par la sueur et dans les urines au cours d'un effort physique d'une part, et d'autre part du fait de son relargage accru dans les urines lors d'importants régimes que certains sportifs s'infligent pour perdre du poids.

Des études ont mis en évidence une baisse des performances musculaires du sportif lorsqu'il est carencé en zinc ainsi qu'un risque accru d'infections, le zinc jouant un rôle important dans les processus de défense immunitaire. [29], [64]

▪ **Sélénium**

Le sélénium participe indirectement à la lutte contre les espèces réactives de l'oxygène lors du stress oxydatif puisqu'il est le cofacteur des glutathion peroxydases. Ces systèmes enzymatiques antioxydants participent au maintien de l'intégrité des membranes cellulaires en neutralisant spécifiquement les peroxydes d'hydrogène. Or, ces derniers sont produits notamment au cours de l'exercice physique.

Que ce soit par insuffisance d'apport ou par perte sudorale, une carence en sélénium entraîne un épuisement en glutathion peroxydases dans l'ensemble des tissus, avec une diminution de leur activité au niveau du foie et des muscles. Il en résulte une désorganisation de la membrane des mitochondries ainsi qu'une altération morphologique des myocytes du myocarde, troubles qui sont d'autant plus marqués en cas d'une surstimulation musculaire myocardique au cours de l'effort. Cependant, les conséquences cliniques de ces altérations sont mal connues chez le sportif et la relation entre performance et stress oxydatif n'a pas encore été prouvée. [4], [52]

Étant donné que certaines populations sont particulièrement à risque de carences en oligo-éléments et que ces carences peuvent avoir d'importantes répercussions sur leur santé, le pharmacien a un rôle à jouer au comptoir dans la prévention des déficits, notamment en informant ces populations des risques encourus et en proposant des solutions (conseils nutritionnels, apport d'oligo-éléments sous forme de compléments).



III. Oligo-éléments dans le conseil officinal

De nos jours, le pharmacien doit répondre à une forte demande d'automédication et la patientèle sollicite de plus en plus l'utilisation de médecines naturelles, souvent qualifiées de médecines « douces ». Ainsi, l'homéopathie, la phytothérapie et l'aromathérapie occupent une place majeure dans le conseil officinal, que ce soit pour le traitement d'une pathologie en premier recours ou bien en conseil associé aux médicaments allopathiques. Cependant, le pharmacien pourra également s'orienter vers l'oligothérapie, thérapeutique moins connue de la patientèle mais qui est, pourtant, particulièrement intéressante dans la prise en charge de pathologies fonctionnelles.

Conseillés soit de façon unitaire (Al, Ag, Au, Bi, Co, Cu, F...) ou soit en association (Mn-Co, Cu-Au-Ag, Zn-Ni-Co...), les oligo-éléments constituent donc une autre alternative dans la prise en charge des troubles au comptoir et le pharmacien se doit de connaître les règles de base de l'oligothérapie afin de conseiller au mieux le patient.

III.1. Règles de base pour le conseil en oligothérapie

III.1.1. Voies d'administration, formes galéniques et modalités de prise

La voie perlinguale est la voie d'administration la plus fréquemment utilisée, notamment en oligothérapie catalytique. Cette voie présente un avantage majeur : les oligo-éléments sont absorbés par les capillaires de la muqueuse buccale, ce qui évite leur dégradation par les sucs gastriques, le passage par le système porte et le métabolisme hépatique. Plusieurs formes galéniques existent et chacune d'entre elles nécessite des conseils concernant les modalités de prise :

- les solutions buvables en ampoules (Oligosol[®] par exemple) : verser le contenu de l'ampoule dans la bouche, sans le déglutir immédiatement. Il est conseillé de le garder environ deux minutes sous la langue avant de l'avaler, afin de permettre une absorption optimale des oligo-éléments ;
- les solutions buvables en flacon multidose (OligoCure[®]) : remplir le godet jusqu'à la dose de solution souhaitée puis verser le liquide dans la bouche et garder la dose environ deux minutes sous la langue avant d'avaler ;
- les comprimés sublinguaux (Oligostim[®]) : les laisser fondre sous la langue.

L'utilisation des comprimés sublinguaux ne sera pas conseillée chez le nourrisson et le jeune enfant, les formes buvables seront préférées. Chez le nourrisson, il est conseillé de verser la solution à l'aide d'un compte-goutte dans le sillon entre la gencive et la joue en maintenant la tête de l'enfant en position verticale, l'utilisation de la tétine du biberon étant aussi envisageable. Chez le jeune enfant, la dose de solution peut être versée sur un demi-morceau de sucre à laisser fondre dans la bouche par la suite.

Pour les personnes, notamment âgées, ayant des difficultés pour casser les pointes des ampoules, il peut être conseillé un casse-ampoules buvables.

Certaines formes galéniques sont également destinées à la voie orale, qui est la seconde voie d'administration des oligo-éléments la plus utilisée :

- les solutions buvables en ampoules (Granions[®]) : le plus souvent, le contenu de l'ampoule est à diluer dans un verre d'eau avant de l'avaler ;
- les solutions buvables en flacon multidose (Oligomax[®]) : verser la dose nécessaire de solution dans le godet puis avaler le contenu pur, sans dilution préalable ;
- les gélules et capsules : à avaler avec un peu d'eau, sans les croquer ni les ouvrir. Cette forme est réservée aux adultes et enfants de plus de 6 ans.

Plus rare, la voie cutanée est aussi possible. Les oligo-éléments sont utilisés pour leurs propriétés cicatrisantes et anti-inflammatoires. Par exemple, l'association manganèse-cuivre, utilisée en pulvérisation ou par application de compresses imbibées, est efficace dans la guérison des crevasses mammaires lors de l'allaitement ou dans les plaies infectées et fissures du fait de son action antiseptique, anti-inflammatoire et cicatrisante. De leur côté, le zinc et le cuivre entrent dans la composition du gel anti-acnéique Ruboderm[®].

Par ailleurs, les oligo-éléments peuvent être employés par voie nasale pour leurs propriétés anti-infectieuses, cicatrisantes et anti-allergiques. Ils entrent dans la composition de diverses solutions de lavage et de protection des fosses nasales : Cu et Ag dans Oligorhine[®], Mn et Ag dans Rhinargion[®]-A, Mn dans Stérimar[®] Nez sujet aux allergies...

Enfin, il existe des formes injectables stériles en ampoules à administrer en intramusculaire (Oligosol[®]), en hypodermique et par voie intraveineuse mais leur emploi reste exceptionnel. La voie intraveineuse sera utilisée principalement dans la nutrition parentérale totale du patient hospitalisé. [2], [10], [14]

III.1.2. Formes chimiques des oligo-éléments

Pour que les oligo-éléments soient correctement absorbés par l'organisme et disponibles pour l'activité biologique dans les tissus et cellules, ils doivent être apportés sous forme de sels (formes inorganiques) ou complexés à des vecteurs (formes organiques).

III.1.2.1 Formes inorganiques

Les formes inorganiques, qui correspondent à des sels d'oligo-élément dans lesquels l'élément-trace est lié à un contre-ion, sont nombreuses.

Tableau 10 : Principaux composés chimiques inorganiques rencontrés en oligothérapie [29]

Contre-ion	Oligo-éléments
Potassium	Iodure, iodate
Calcium	Fluorure
Carbonate	Lithium
Chlorure	Zincique, chrome (III), manganoux
Oxyde	Cuivrique, zincique, manganoux
Sodium	Fluorure, molybdate, sélénite, sélénate
Sulfate	Ferreux et ferrique, zincique, manganoux, cuivrique

Ce sont des formes simples qui présentent une grande pureté chimique et la plupart de ces sels se caractérisent par une grande solubilité dans l'eau ce qui est très favorable pour assurer une résorption optimale de l'oligo-élément. Par ailleurs, la réactivité chimique de ces formes est bien connue ce qui permet de prévoir et d'éviter d'éventuelles interactions ou incompatibilités pharmaceutiques.

Cependant, les formes inorganiques n'ont pas que des avantages :

- certaines de ces formes, notamment les chlorures et les sulfates, sont mal tolérées au niveau gastro-intestinal et peuvent provoquer une irritation de la muqueuse ;
- pour que les oligo-éléments soient correctement assimilés, ces sels doivent être transformés sous une forme soluble dans le tube digestif. Or, certains ne se solubilisent qu'à pH acide (oxydes, carbonates), d'autres précipitent à pH alcalin ce qui peut compromettre leur absorption.

Dans le but d'améliorer la tolérance et d'augmenter l'absorption des oligo-éléments, les laboratoires pharmaceutiques ont développé, par la suite, les formes organiques. [2], [29], [65]

III.1.2.2 Formes organiques

Elles correspondent à des sels formés entre le cation de l'oligo-élément et l'acide organique correspondant. L'acide organique est choisi en fonction de l'élément-trace à transporter, selon plusieurs critères : biodisponibilité optimale, innocuité, stabilité, résistance à l'acidité gastrique, absence de concurrence avec d'autres sels, faible poids moléculaire...

Dans les préparations, on rencontre le plus souvent :

- les gluconates : gluconates de cuivre, de fer, de manganèse, de zinc... Ces formes présentent une excellente absorption par voie perlinguale ;
- les pidolates : pidolates de fer, de zinc... Ils sont issus de l'acide pyrrolidone carboxylique qui joue un rôle dans divers processus biologiques. Employé par voie orale, cet acide organique assure un transport optimal des oligo-éléments tout en garantissant une bonne tolérance au niveau de la muqueuse intestinale puisqu'il dérive de l'acide glutamique qui est nécessaire au fonctionnement des intestins ;
- le picolinate qui est le transporteur privilégié du chrome et qui représente une source bien assimilable par l'organisme par voie orale ;
- les formes colloïdales (argent colloïdal, or colloïdal...), utilisées par voie orale et bien tolérées. Elles ne sont pas altérées par les sécrétions gastriques et protègent ainsi l'oligo-élément jusqu'à son absorption au niveau intestinal. [29], [65], [66]



III.1.3. Indications

Au comptoir, le pharmacien doit questionner le patient, notamment sur ses symptômes, afin de vérifier que l'oligothérapie peut être utilisée dans la prise en charge de sa pathologie, cette thérapeutique ne s'appliquant pas à l'ensemble des cas.

En oligothérapie catalytique, l'indication préférentielle des oligo-éléments correspond aux maladies purement fonctionnelles et aux dysfonctionnements mineurs dénués de signes lésionnels. C'est le cas du stress, de l'asthme léger, des troubles fonctionnels intestinaux, de l'asthénie fonctionnelle, etc.

L'oligothérapie ne sera pas utilisée seule dans la prise en charge d'affections aiguës qui nécessitent un traitement allopathique, elle peut néanmoins être conseillée en complément de ce traitement. En effet, il s'agit d'une thérapeutique de terrain qui a pour objectif de diminuer l'intensité et la fréquence des crises voire de les faire disparaître permettant de ralentir l'évolution de ces maladies. Ainsi, l'oligothérapie peut être utilisée comme adjuvant au traitement médicamenteux d'une maladie lésionnelle non sévère et lentement évolutive telle que l'arthrose, une maladie ulcéreuse... Cette synergie d'action de l'oligothérapie a un intérêt majeur puisqu'elle permet fréquemment de réduire les posologies de médicaments associés (cas des antalgiques dans l'arthrose par exemple) ou d'en diminuer leur recours comme les anxiolytiques dans les syndromes dépressifs réactionnels mineurs ou les antibiotiques dans les infections bénignes aiguës par exemple.

Par ailleurs, en plus d'une maladie grave et évolutive qui ne peut pas être traitée par l'oligothérapie, le patient peut présenter une perturbation purement fonctionnelle associée ou qui résulte de la décompensation de sa pathologie principale telle que l'anxiété, l'insomnie, l'irritabilité... C'est dans ce cas que les oligo-éléments trouvent leur intérêt. En effet, ils permettent tout d'abord d'éviter de surcharger l'ordonnance de ces patients souvent polymédicamentés, en additionnant de nouveaux traitements symptomatiques. En second temps, les oligo-éléments sont bien tolérés et dénués de toxicité aux doses utilisées en oligothérapie ce qui permet traiter le trouble fonctionnel sans apparition d'effets indésirables. Enfin, l'oligothérapie permet aussi d'éviter l'association de médicaments pouvant présenter des interactions entre eux, c'est le cas par exemple de l'addition d'un anxiolytique chez un asthmatique qui est déconseillée en raison du risque de détresse respiratoire.

Dans le cadre de l'oligothérapie nutritionnelle, les principales indications sont :

- des déficits en un ou plusieurs oligo-éléments ainsi que des situations à risque de carence : malabsorption, alcoolisme, tabagisme, stress... ;
- des cas particuliers où les besoins sont augmentés : lors de la croissance, au cours d'une grossesse et de l'allaitement, chez les personnes âgées, en cas d'activité sportive ;
- certaines pathologies comme les maladies cardiovasculaires et les processus dégénératifs. [2], [14]



III.1.4. Posologies et moment de prise

Les doses à administrer dépendent principalement des indications :

- l'indication préférentielle de l'oligothérapie catalytique est la pathologie fonctionnelle et les doses employées sont de l'ordre du microgramme voire, parfois, du milligramme ;
- l'oligothérapie nutritionnelle nécessite des doses de l'ordre du milligramme afin de prendre en charge un déficit ou une situation à risque de carence.

Les posologies ne varient pas en fonction de l'âge du patient, il n'est donc pas nécessaire de réduire les posologies chez les enfants ou les personnes âgées.

En règle générale, les oligo-éléments de base ou diathésiques sont prescrits au rythme de 3 à 7 prises par semaine : de 1 prise par jour à 3 prises par semaine pour le manganèse-cuivre, le manganèse-cobalt et le cuivre-or-argent et de 1 à 3 prises par semaine pour le manganèse. Ce dernier est utilisé à posologie plus faible en raison d'un risque de survenue du phénomène de réactivation (cf effets indésirables).

Le schéma posologique pour les oligo-éléments complémentaires suit, en général, le même rythme, de 1 prise par jour à 3 prises par semaine. Cependant, en cas de symptômes aigus, les prises peuvent être multipliées :

- dans l'inflammation et les rhumatismes articulaires, le pharmacien conseillera de prendre une dose de cuivre 1 ou 2 fois par jour. Cette posologie sera d'autant plus augmentée dans les syndromes grippaux et les infections virales des voies aériennes supérieures où une dose de cuivre sera à répéter 3 à 5 fois par jour ;
- le lithium est utilisé, en posologie de départ habituelle, à 1 prise par jour. En cas d'anxiété importante, d'attaque de panique, d'angoisse ou encore de dépression, la posologie sera augmentée jusqu'à 4 à 6 prises quotidiennes. [2], [10], [14]

Lors de son conseil, le pharmacien devra apporter des informations concernant les moments de prise et il veillera à les noter sur les conditionnements externes. Il est nécessaire qu'il insiste sur cette donnée puisqu'elle conditionne en partie l'efficacité du traitement.

D'une manière générale, les oligo-éléments sont mieux absorbés lorsqu'ils sont pris isolément, en dehors des repas, puisqu'il existe de nombreuses interférences entre eux et avec les autres constituants du repas qui peuvent diminuer leur absorption ou altérer leur métabolisme. Ainsi, si un oligo-élément doit être pris le matin, il sera conseillé de le prendre à jeun, idéalement 15 minutes avant le petit déjeuner. Si la prise doit se faire le soir, il convient de prendre l'oligo-élément à distance du repas, au moins deux heures après le dîner.

Si l'état de santé du patient nécessite l'emploi de plusieurs oligo-éléments, le pharmacien conseillera de séparer les prises d'au moins 15 à 20 minutes ou de les espacer dans la journée afin d'éviter les éventuelles interactions entre oligo-éléments. [2], [10]



III.1.5. Durée du traitement

La durée d'un traitement par des oligo-éléments dépend de trois facteurs :

- les délais d'action et d'efficacité,
- l'indication souhaitée, le but de l'oligothérapie qui peut correspondre à la prévention ou au traitement d'une pathologie, que ce soit à court ou à moyen terme,
- l'évolution de la pathologie puisqu'une première cure de traitement efficace influence la durée et la fréquence des traitements ultérieurs.

Le délai d'action des oligo-éléments, qui correspond au temps de traitement nécessaire à l'apparition de leurs premiers signes d'activité, n'est pas variable et il est compris entre 3 semaines à 1 mois quelque soit l'oligo-élément, sauf exceptions. En effet, trois oligo-éléments constituent des exceptions puisque leur délai d'action est beaucoup plus court, de quelques heures pour le cuivre et le bismuth à quelques jours pour le lithium. Ainsi, ces trois oligo-éléments pourront être conseillés seuls, à raison de plusieurs prises par jour, sur des durées de traitement très courtes. Par exemple, le cuivre sera recommandé pendant 3 à 7 jours, à raison de 3 prises par jour, dans les syndromes grippaux et les infections virales et pendant 8 à 10 jours, avec 2 prises quotidiennes, dans l'arthrite inflammatoire, en complément ou non d'anti-inflammatoires et d'antalgiques classiques. Cependant, en cas d'association avec d'autres oligo-éléments, ils doivent suivre la durée de traitement de ces derniers.

Le délai d'efficacité, c'est-à-dire le temps de traitement nécessaire jusqu'à ce que l'oligo-élément ait une activité optimale, est, quant à lui, variable selon l'oligo-élément. Il est rapide pour le manganèse, de l'ordre de 3 à 7 semaines, intermédiaire pour le manganèse-cuivre et le manganèse-cobalt (5 à 8 semaines) mais il peut être beaucoup plus long, c'est le cas du cuivre-or-argent qui décrit une pleine efficacité au bout de 3 semaines à 3 mois selon les indications. Ainsi, étant donné qu'elle dépend du délai d'efficacité, la durée d'un traitement initial sera plus courte pour le manganèse, de l'ordre de 2 mois, et plus longue pour le manganèse-cuivre, manganèse-cobalt et cuivre-or-argent (3 mois environ).

La durée de traitement dépend également du but de la thérapie, de l'indication souhaitée. En voici deux exemples :

- le manganèse-cuivre peut être conseillé en prévention d'affections hivernales pendant une durée d'au moins 3 mois consécutifs, en commençant environ 2 mois avant la période à risque. Le pharmacien peut également conseiller de répéter ce traitement plusieurs années de suite pour une meilleure efficacité. Par ailleurs, le manganèse-cuivre trouve également sa place dans la prise en charge des difficultés de concentration et de mémoire mais, dans cette indication, la durée de traitement sera beaucoup plus longue, sous forme d'une cure de 6 mois minimum, à répéter éventuellement plus tard ;
- l'association manganèse-cobalt est, dans la plupart des indications, prise sur une durée de 3 mois. Cependant, lorsqu'elle est utilisée dans les colopathies fonctionnelles par exemple, elle doit être prise pendant une durée d'au moins 6 mois.



L'évolution de la pathologie influence également la durée de traitement. Lorsque le traitement initial est efficace et que l'état de santé s'est nettement amélioré, les prises peuvent être espacées dans un premier temps puis arrêtées complètement, ce qui peut raccourcir la durée de traitement initialement prévue par le pharmacien. En effet, l'efficacité des oligo-éléments étant dose-dépendante jusqu'à un maximum, un traitement efficace doit être interrompu lorsque les objectifs thérapeutiques sont atteints, le continuer serait inutile.

Par ailleurs, la pathologie peut être récidivante ce qui va nécessiter des traitements d'entretien ultérieurs. C'est le cas des pathologies saisonnières comme l'allergie aux pollens où le manganèse sera repris, l'année suivante, en prévention environ deux mois avant la période habituelle des manifestations allergiques. De son côté, le manganèse-cuivre peut être conseillé en prévention d'affections hivernales des voies aériennes supérieures (durée d'au moins 3 mois consécutifs, en commençant 2 mois avant la saison des infections). Le pharmacien conseillera de répéter ce traitement plusieurs années de suite, pendant 3 ans pour les infections récidivantes de l'enfant et sur une durée encore plus longue pour la bronchite chronique de la personne âgée. De plus, à l'approche d'épisodes de la vie sociale et affective, que ce soient des dates ou lieux réactivant des souvenirs désagréables, un examen ou encore une épreuve, qui peuvent déclencher des rechutes anxieuses ou dépressives, le manganèse-cobalt ou le cuivre-or-argent pourront être de nouveau conseillés, en association au lithium. [2], [14]

III.1.6. Effets indésirables

Les oligo-éléments, disponibles sous différentes présentations à l'officine, sont délivrés sous le conseil du pharmacien et si les posologies conseillées sont respectées, aucune toxicité ou effet secondaire ne peut apparaître. Néanmoins, des cas d'intolérance à certains oligo-éléments ont été rapportés chez des individus :

- l'intolérance au cobalt qui se manifeste par des sensations de malaise et de vertige ;
- l'intolérance à l'iode qui s'est rencontrée chez des sujets allergiques ;
- l'intolérance au cuivre se traduisant par des crampes abdominales qui cèdent à l'arrêt du traitement ;
- l'intolérance au lithium dans laquelle une nervosité et une excitation ont été constatées.

En cas d'apparition, ces symptômes imposent l'arrêt du traitement malgré leur bénignité. Ils disparaîtront rapidement après l'arrêt.

Par ailleurs, il existe un phénomène de réactivation du manganèse. Le manganèse est utilisé comme traitement de la symptomatologie allergique. Or, durant les deux premières semaines de traitement, il peut être responsable, momentanément, d'une exacerbation de l'intensité des symptômes allergiques. Ce phénomène de réactivation est d'autant plus fréquent que les symptômes, avant l'instauration du traitement, sont intenses et brutaux. Afin d'éviter ce phénomène, le traitement par le manganèse sera instauré à une faible posologie (une ampoule par semaine) puis augmenté progressivement jusqu'à une à deux ampoules par jour. Si cette exacerbation apparaît, il faudra arrêter transitoirement le traitement, pendant 8 à 10 jours, puis le reprendre progressivement, à la fréquence d'une ampoule tous

les 15 jours puis une par semaine jusqu'à atteindre la posologie optimale. Ce processus, qui est transitoire puisqu'il ne dure pas plus de 8 jours, ne récidive pas.

Enfin, des troubles du sommeil (difficultés d'endormissement, insomnie) ont été rapportés à la suite d'un traitement par l'association cuivre-or-argent. Il s'agit, dans ce cas, d'un phénomène de récurrence qui révèle des symptômes jusqu'alors latents. [14]

III.1.7. Contre-indications

Il n'existe pas, à proprement parler, de contre-indications dans le cadre de l'oligothérapie, en dehors des phénomènes d'hypersensibilité, du fait de l'emploi de doses faibles d'oligo-éléments. En oligothérapie catalytique, il s'agit plutôt de « non indications » :

- les non indications cliniques : l'emploi des oligo-éléments est réservé au traitement des pathologies fonctionnelles et il est également possible en association aux médicaments allopathiques dans la prise en charge des maladies lésionnelles non sévères et lentement évolutives. Ainsi, l'oligothérapie n'a pas sa place dans le traitement d'une maladie lésionnelle sévère, aiguë ou rapidement évolutive. De plus, les oligo-éléments ne peuvent pas être utilisés dans les dysfonctionnements et insuffisances organiques graves ou encore dans les psychoses et névroses structurées ;
- les non indications thérapeutiques qui correspondent à des interactions médicamenteuses. Par exemple, l'utilisation prolongée des corticoïdes (durée supérieure à un an) ou le traitement par des neuroleptiques ou antidépresseurs peut entraver l'activité de certains oligo-éléments.

Cependant, le pharmacien doit prendre en compte certaines précautions d'emploi lors de son conseil :

- l'administration de manganèse ou de l'association manganèse-cobalt est à éviter dans la tuberculose active et dans les affections pulmonaires ;
- le zinc et l'association zinc-cuivre ne doivent pas être utilisés en cas de tuberculose évolutive. [2], [14]

III.1.8. Interactions avec les oligo-éléments

Les oligo-éléments sont sources de nombreuses interactions qui doivent être gardées en mémoire par le pharmacien lors de son conseil. Tout d'abord, il a été vu précédemment, dans le tableau 9 (*Tableau 9 : Possibles interactions entre oligo-éléments*), que des oligo-éléments peuvent interagir avec d'autres éléments-trace entraînant une potentialisation ou une inhibition de leur absorption ce qui va modifier leur biodisponibilité et donc leur efficacité. Ensuite, il existe également des interactions entre l'alimentation et les oligo-éléments, dont certaines ont été mentionnées auparavant, qu'il est nécessaire de prendre en compte pour ne pas entraver l'absorption des éléments-trace. Enfin, d'autres interactions sont possibles, notamment avec certains éléments minéraux.

III.1.8.1 Interactions entre oligo-éléments et éléments minéraux

Des macroéléments ou éléments minéraux peuvent interagir avec certains oligo-éléments ce qui peut affecter leur biodisponibilité. C'est le cas du calcium, par exemple, qui diminue l'absorption intestinale du fer non hémérique, du fluor, du manganèse et du zinc.

Le tableau suivant permet de résumer les principales interactions entre les oligo-éléments et d'autres composés, que ce soit des interactions avec des aliments, avec des éléments minéraux ou encore des interactions entre les oligo-éléments eux-mêmes. Ces interactions sont souvent complexes, d'autant plus que certaines se potentialisent elles-mêmes entre elles. Par exemple, l'effet négatif des phytates sur l'absorption du zinc est potentialisé par des concentrations élevées en calcium.



Tableau 11 : Principales interactions affectant l'absorption, donc la biodisponibilité, de chaque oligo-élément [2]–[4], [9], [14]

Absorption	ALIMENTS/VITAMINES		MACRO-ÉLÉMENTS	OLIGO-ÉLÉMENTS	
	Favorisée par	Inhibée par	Inhibée par	Favorisée par	Inhibée par
CHROME	-	-	-	-	Fer Zinc
COBALT	-	Phytates (céréales)	-	Iode	Fer Manganèse Sélénium
CUIVRE	Histidine Protéines animales	Alcool Fibres Phytates Protéines végétales (soja) Vitamine C	Soufre	Fluor Manganèse	Fer Molybdène Sélénium Zinc
FER	Acide citrique Protéines animales Vitamine A Vitamine C	Oxalates (épinards, oseille) Fibres Lait, jaune d'œuf Phytates Protéines végétales (soja) Tannins (thé)	Calcium Phosphate	Cuivre Molybdène Nickel	Chrome Cobalt Manganèse Zinc
FLUOR	-	-	Calcium Magnésium Phosphore	Cuivre Étain Manganèse Molybdène	Aluminium Silicium
IODE	-	Thiocyanates (chou)	-	Cobalt Manganèse	Lithium
LITHIUM	-	-	-	-	Iode
MANGANÈSE	Acide citrique	Fibres Phytates	Calcium Magnésium Phosphate	Cuivre Fluor Iode	Cobalt Fer Sélénium Silicium
MOLYBDÈNE	-	Sulfates	-	Fer	Cuivre Silicium
NICKEL	-	Phytates	-	-	-
SELENIUM	Vitamine C	Fibres Méthionine	-	-	Argent Cobalt Cuivre Manganèse
SILICIUM	-	-	Calcium Magnésium	-	Aluminium Fer Manganèse Molybdène
ZINC	Protéines animales	Fibres Phytates Protéines végétales (soja)	Calcium Phosphate	-	Chrome Cuivre Fer



Ce tableau constitue une aide technique pour le pharmacien. Il lui permet de garder à l'esprit les interactions entre oligo-éléments, qui doivent être évitées au possible lors de son conseil, dans le cas où le pharmacien s'oriente vers une association de plusieurs oligo-éléments pour améliorer l'état de santé du patient. Par ailleurs, le pharmacien pourra se servir de ce tableau afin de donner des conseils nutritionnels au patient afin d'optimiser au mieux l'efficacité du traitement par l'évitement de certains nutriments inhibiteurs ou, à l'inverse, par la consommation d'aliments potentialisateurs.

III.1.8.2 Interactions entre oligo-éléments et médicaments

L'oligothérapie présente un avantage majeur : il n'existe aucune interaction médicamenteuse entre les oligo-éléments et l'ensemble des autres thérapeutiques (allopathie, homéopathie, aromathérapie...) hormis une exception, les Granions[®] de zinc. L'association de ce dernier avec les antibiotiques de la famille des tétracyclines, avec les pansements gastriques alcalins ou encore avec les médicaments à base de calcium ou de fer est à éviter en raison du risque de chélation dans le tube digestif conduisant à une baisse de l'absorption du zinc et donc à une diminution de son efficacité. Ainsi, si le pharmacien s'oriente vers les Granions[®] de zinc lors de son conseil, il devra préalablement vérifier que le patient ne prend aucun de ces traitements chélateurs et il lui expliquera l'importance d'éviter leur utilisation pendant toute la durée du traitement avec cette spécialité ou, en cas de nécessité, d'espacer la prise du zinc de celle du médicament. [67]

III.2. La complémentation en oligo-éléments

Avant de développer cette partie, il convient de repréciser le sens exact des termes « complémentation » et « supplémentation » qui sont souvent confondus au comptoir. Dans la réglementation française, la complémentation en oligo-éléments fait appel à des teneurs clairement délimitées puisque les doses rencontrées dans les compléments alimentaires sont en général limitées à 100 % des apports nutritionnels conseillés, ce sont des doses dites « physiologiques ». Des doses supérieures sont toutefois tolérées mais elles ne doivent pas dépasser 2 à 3 fois les ANC. Ainsi, les doses employées en complémentation correspondent à celles de l'oligothérapie nutritionnelle visant à corriger un état de déficit en oligo-éléments et à celles de l'oligothérapie catalytique utilisées dans la prévention et le traitement de troubles fonctionnels. De son côté, la supplémentation met en œuvre des doses bien supérieures à celles physiologiques, de 3 à 10 fois les ANC, parfois au-delà. Ces doses, de l'ordre du gramme, sont celles utilisées dans l'oligothérapie pharmacologique, dans la prise en charge de troubles organiques ou de carences avérées, elles sont donc utilisées dans une approche médicamenteuse. De ce fait, la supplémentation ne trouve pas sa place dans le conseil officinal, seules des doses inférieures ou voisines des ANC seront conseillées. [68]



COMPLÉMENTATION		SUPLÉMENTATION
<p>Oligothérapie catalytique</p> <p>Administration d'oligo-éléments à doses inférieures aux ANC.</p> <p>Au comptoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - prise en charge des troubles fonctionnels ; - en complément, dans la prise en charge d'une affection aiguë ou d'une maladie lésionnelle non sévère et lentement évolutive. 	<p>Oligothérapie nutritionnelle</p> <p>Administration d'oligo-éléments à doses proches des ANC, parfois supérieures (doses ne dépassant pas 2 à 3 fois les ANC).</p> <p>Au comptoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - prise en charge des déficits en oligo-éléments ; - prévention des déficits et des états de carence dans des situations à risque (en cas d'augmentation des besoins ou des pertes, d'insuffisance d'apport...) 	<p>Oligothérapie pharmacologique</p> <p>Administration d'oligo-éléments à doses nettement supérieures aux ANC.</p> <p>Sur prescription d'un <u>médecin</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - prise en charge des carences en oligo-éléments ; - prise en charge de troubles organiques.

Figure 4 : Doses employées et indications de la complémentation et de la supplémentation en oligo-éléments

Ainsi, au comptoir, le pharmacien pourra conseiller l'administration d'oligo-éléments à doses inférieures ou proches des ANC, notamment dans la prise en charge préventive et curative des déficits et dans le traitement de troubles fonctionnels.

Néanmoins, la lutte contre les déficits en oligo-éléments passe avant tout par le conseil nutritionnel. Avant toute complémentation, le pharmacien s'assurera donc que le patient s'alimente de façon suffisante, équilibrée et variée et si ce n'est pas le cas, il lui transmettra des recommandations en matière d'alimentation et des conseils appropriés à sa situation. Cependant, lorsque les apports alimentaires ne suffisent pas à corriger ces déficits, que ce soit dans le cadre de déficits profonds, de troubles d'absorption ou encore dans le cadre de pathologies augmentant les besoins ou les pertes en oligo-éléments, le recours à la complémentation se révèle indispensable. [44]

La prise en charge des troubles fonctionnels doit être prudente au comptoir puisque ces troubles, d'apparence fonctionnelle, peuvent en réalité être des pathologies organiques qui nécessitent une consultation médicale et une prise en charge adaptée. De plus, ces troubles fonctionnels peuvent évoluer, avec le temps, vers des maladies lésionnelles qui doivent être prises en charge médicalement. Ainsi, le pharmacien doit être très attentif à la symptomatologie du patient et à son évolutivité dans le temps et il doit orienter ce patient vers un médecin dès qu'il en juge la nécessité.



III.2.1. Un conseil propre à différentes périodes de la vie

Précédemment, des risques de carence en oligo-éléments ont été mis en évidence à certaines périodes de la vie d'un individu, principalement du fait que des tranches d'âge nécessitent des besoins plus importants en oligo-éléments et que les apports alimentaires ne permettent pas toujours d'y répondre. Que ce soit pour un nourrisson, enfant ou adolescent, pour une femme enceinte ou allaitante ou encore pour une personne âgée, le pharmacien s'orientera préférentiellement vers des compléments alimentaires renfermant de nombreux oligo-éléments, aux doses proches des ANC, pour permettre une prise en charge préventive de l'ensemble des carences en oligo-éléments possibles à ces périodes de vie. Il est important de rappeler que les interactions entre oligo-éléments (phénomènes d'inhibition entraînant une baisse de leur absorption) se rencontrent uniquement lorsqu'ils sont apportés en quantité importante dans l'organisme, apports qui doivent être plusieurs fois supérieurs aux ANC. Étant donné que les compléments alimentaires renferment des doses nutritionnelles d'oligo-éléments, ces phénomènes d'inhibition entre oligo-éléments sont négligeables.

Par ailleurs, au cours de ces mêmes périodes, le pharmacien pourra également conseiller la prise d'éléments minéraux et d'oligo-éléments, à doses plus faibles, dans la prise en charge préventive ou curative de pathologies fonctionnelles dans le cadre de l'oligothérapie catalytique. Dans ce cas, il conseillera les oligo-éléments sous forme unitaire ou sous forme d'association (manganèse-cuivre, cuivre-or-argent...).

III.2.1.1 Nourrissons, enfants et adolescents

L'oligothérapie est particulièrement adaptée au cours de l'enfance et de l'adolescence puisque les oligo-éléments ne présentent pas de contre-indications ni de toxicité aux doses employées et aucune tolérance n'apparaît au cours du traitement, qu'il soit de courte ou de longue durée.

- **Prévention des déficits et états de carence [4]**

Il a été vu précédemment que l'enfance constitue la première période de vie à risque carenciel puisqu'elle est marquée par une augmentation des besoins en oligo-éléments pour la croissance de l'individu, et que les oligo-éléments particulièrement à risque de carence sont le fer, le zinc, l'iode, le cuivre et le fluor.

Les carences en fer et en zinc se rencontrent principalement chez le nourrisson non allaité et chez le prématuré, ce dernier étant également à risque de carence en cuivre. Pour prévenir ces carences, le pharmacien conseillera l'utilisation de laits infantiles premier âge de la naissance à 6 mois, deuxième âge de 6 mois à 1 an et troisième âge de 1 à 3 ans. Ces préparations pour nourrissons, qui sont à base de protéines ou d'hydrolysats de protéines de lait de vache, sont particulièrement adaptées aux prématurés et nourrissons non allaités puisqu'ils sont enrichis en divers oligo-éléments (notamment en fer, zinc, iode, cuivre et fluor) et contiennent des quantités répondant aux apports nutritionnels conseillés, ce qui permet d'éviter les carences.

Dans le cadre d'un allaitement maternel, les carences en oligo-éléments sont moins fréquentes. Toutefois, le fluor et l'iode sont couramment déficitaires. Le pharmacien doit systématiquement conseiller une complémentation en fluor dès les premières semaines de vie si la teneur en fluor des eaux de boissons est inférieure à 0,3 mg/L et elle doit être de 0,25 mg par jour. Concernant l'iode, la complémentation ne se fera pas chez le nourrisson, elle sera plutôt conseillée chez la femme allaitante par un apport exogène adéquat ce qui permettra de prévenir les carences iodées à la fois chez la mère et chez le nourrisson. En relais de l'allaitement, le pharmacien proposera l'utilisation des préparations enrichies citées précédemment qui permettront de couvrir l'ensemble des besoins.

Chez l'enfant et l'adolescent, les carences en oligo-éléments sont plus rares du fait d'une alimentation diversifiée et, en général, équilibrée. Elles sont néanmoins possibles, surtout pendant l'adolescence où l'alimentation est souvent déséquilibrée, riche en produits transformés, ou bien insuffisante, notamment chez les jeunes filles qui ont souvent une image négative de leur corps au cours de cette période. Dans ce cas, le pharmacien pourra conseiller des complexes de vitamines et d'oligo-éléments sous forme de compléments alimentaires (Alvityl[®], Azinc[®] Forme et Vitalité...) pour prévenir les carences.

- **Traitement préventif et/ou curatif de troubles fonctionnels** [2], [14]

Il ne s'agit pas, ici, de faire une liste exhaustive des troubles fonctionnels qui peuvent possiblement se manifester durant l'enfance et l'adolescence mais de se concentrer sur ceux qui sont fréquemment rencontrés au comptoir et où l'oligothérapie apparaît comme une thérapeutique intéressante.

- *Eczéma atopique*

L'eczéma atopique ou constitutionnel, qui apparaît durant les premiers mois ou années de vie, touche de nombreux enfants. Au comptoir, les parents sont fréquemment demandeurs de méthodes plus douces et naturelles que l'utilisation de corticoïdes locaux.

Le **manganèse** est conseillé au rythme d'une prise 2 à 3 fois par semaine. Après les premières administrations, il est possible qu'une aggravation des symptômes se produise de façon importante mais transitoire. Ce phénomène de réactivation est un signe positif mais nécessite néanmoins d'arrêter le traitement pendant 8 à 10 jours. Le pharmacien conseillera ensuite de reprendre le traitement à un rythme réduit (1 prise tous les 7 à 14 jours). Lors de cette aggravation des symptômes, le phosphore pourra être conseillé à 1 prise par jour.

Le **soufre**, qui doit être pris systématiquement, est recommandé à la posologie d'une prise par jour pendant 2 mois.

En plus d'être indiqué lors du phénomène de réactivation du manganèse, le **phosphore** est conseillé dans les manifestations très prurigineuses de l'eczéma aigu, au rythme d'une prise par jour.

Le **manganèse-cuivre** est indiqué dans l'eczéma chronique où il est proposé de prendre une dose 3 fois par semaine, pendant 3 mois.

– *Troubles psycho-comportementaux*

Plusieurs oligo-éléments sont intéressants dans la prise en charge de certains troubles psycho-comportementaux de l'enfant.

Le **manganèse-cuivre** est conseillé chez l'enfant qui présente des difficultés de mémoire et de concentration, à la posologie d'une prise 3 fois par semaine pendant 3 mois.

Le **cuivre-or-argent** convient particulièrement aux enfants fatigués (asthénie générale ne s'améliorant pas au repos), tristes, décrivant une perte de vitalité et qui ont tendance à s'isoler. Au comptoir, les parents vont être demandeurs d'un complément pour « booster » leur enfant en manque de vitalité. Le pharmacien conseillera donc ce complexe sous forme d'une cure de 3 mois, à la posologie d'une prise par jour. Il le recommandera également en prévision d'une vaccination (de quelques semaines à 2 mois avant de vacciner) puisque ces enfants, en anergie, ont un système immunitaire affaibli.

L'**aluminium** est utilisé comme élément-trace complémentaire, il est indiqué en association dans deux tableaux cliniques :

- chez l'enfant hyporéactif qui manifeste des difficultés intellectuelles du fait d'un développement insuffisant de ses fonctions cognitives ou un retard de l'organisation des activités cognitives. Le pharmacien conseillera d'associer l'aluminium (une prise 3 fois par semaine) au complexe de base cuivre-or-argent (une prise par jour) pendant 3 mois ;
- chez l'enfant hyperactif, qui est agité et euphorique le soir et qui présente des difficultés d'endormissement. Dans ce tableau, il sera associé au manganèse. Dans un premier temps, l'aluminium devra être pris chaque soir ou 1 soir sur 2 puis, en fonction de l'amélioration, les prises seront espacées puis arrêtées. De son côté, le manganèse sera à prendre 2 à 3 fois par semaine, le matin à jeun, pendant 2 à 3 mois.

Le **phosphore**, utilisé comme élément complémentaire, est intéressant en association au complexe de base manganèse-cuivre ou cuivre-or-argent, au rythme d'une prise par jour ou à jours alternes, dans l'irritabilité, les troubles de la mémoire et du sommeil et dans les difficultés d'attention de l'enfant.

– *Infections récidivantes des voies aériennes supérieures*

Certains enfants décrivent une fragilité face aux maladies infectieuses et pendant la période hivernale, ils sont particulièrement sensibles aux rhinopharyngites, infections des voies aériennes supérieures qui ont tendance à récidiver. Cette sensibilité peut s'expliquer par plusieurs causes souvent associées : l'hypertrophie des végétations, une conformation courte et large de la trompe d'Eustache, les refroidissements ou encore la pollution atmosphérique. Chez ces enfants, l'oligothérapie est un traitement de choix des infections récidivantes des voies aériennes supérieures.



Tableau 12 : Prise en charge des infections récidivantes des voies aériennes supérieures chez l'enfant [2]

<p><i>Traitement préventif</i></p> <p>À débiter à l'automne et à suivre pendant quelques mois, ceci pendant 3 années consécutives.</p>	<p>Manganèse-cuivre : 1 prise 2 fois par semaine.</p> <p>Soufre : 1 prise 2 fois par semaine.</p> <p>Cuivre-or-argent : 1 à 2 prises par semaine, dans la prévention des rhinopharyngites se compliquant par des otites, sinusites, angines. Diminuer ou suspendre en cas d'apparition de nervosité ou d'insomnie.</p>
<p><i>Traitement de crise (phase aiguë)</i></p>	<p>Manganèse-cuivre : 1 prise tous les deux jours pendant au moins 15 jours.</p> <p>Cuivre-or-argent : 1 prise tous les deux jours pendant au moins 15 jours, en cas d'angine, otite ou sinusite. Arrêter le traitement en cas de nervosité ou d'insomnie.</p>
<p><i>Traitement symptomatique</i></p>	<p>Cuivre : 1 à 3 prises par jour dès les premiers symptômes (rhinorrhée séreuse ou mucopurulente, obstruction nasale, adénopathie, élévation de la température). Diminuer la posologie en fonction de l'amélioration.</p> <p>Bismuth : 1 prise par jour pendant environ 10 jours en cas d'angine pharyngée aiguë (bactérienne ou virale) en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> - au cuivre : 3 prises par jour pendant 10 jours ; - au cuivre-or-argent : 1 prise par jour pendant 1 mois.

En cas d'apparition d'une infection au niveau des voies aériennes supérieures au cours du traitement préventif, le patient devra augmenter le rythme de ses prises en se référant au tableau ci-dessus et associer éventuellement le cuivre et/ou le bismuth comme traitement symptomatique. Une fois que son état s'est amélioré, il sera nécessaire qu'il reprenne les posologies préventives de départ et ceci jusqu'à la fin de la période hivernale.

- *Altérations du squelette en croissance*

Le squelette subit des modifications importantes tout au long de la croissance de l'enfant. De nombreux troubles peuvent survenir : pied plat, genu valgum, scoliose, ostéochondroses, etc. Ces altérations squelettiques nécessitent un diagnostic orthopédique et une prise en charge médicale spécifique.

L'oligothérapie catalytique ne constitue pas une thérapeutique de première intention dans la prise en charge de ces troubles mais elle peut, néanmoins, être intéressante comme traitement complémentaire, notamment dans la prise en charge de la scoliose. Au cours de la croissance, elle sera donc principalement utilisée à la puberté, période la plus à craindre pour le développement et l'évolution d'une scoliose du fait d'une croissance staturale rapide. Le traitement conseillé par le pharmacien devra être pris pendant plusieurs années consécutives, jusqu'à ce que l'appareil locomoteur soit complètement mature.

Le **manganèse-cuivre** est intéressant puisqu'il peut être utilisé dans l'ensemble des altérations squelettiques, au rythme de deux prises par semaine. La prise au long cours de ce complexe est d'autant plus intéressante si l'adolescent présente en plus une sensibilité

aux infections récidivantes des voies aériennes supérieures, elle permettra de prévenir ces infections lors de la période hivernale.

Le **cuivre-or-argent** est le complexe à recommander en cas d'hyperlaxité ligamentaire et dans la scoliose à tendance évolutive, surtout chez l'enfant ou l'adolescent qui manque de vitalité (enfant constamment fatigué, qui a tendance à s'isoler et qui est sujet aux maladies infectieuses). La posologie conseillée est de une à deux prises par semaine au long cours.

Le **fluor** assure un développement harmonieux du squelette, il participe à la solidité de l'os, à la stabilité et à l'élasticité des ligaments. De ce fait, son utilisation est recommandée systématiquement en complément, soit en association avec le manganèse-cuivre soit avec le cuivre-or-argent, à raison de deux prises par semaine, pendant plusieurs années.

– *Acné de l'adolescent*

L'acné, dermatose qui affecte de très nombreux adolescents du fait d'un bouleversement hormonal à la puberté, peut être prise en charge par le complexe **zinc-cuivre**, à raison de trois prises par semaine pendant plusieurs mois.

Le **zinc-nickel-cobalt** pourra être conseillé en association chez l'adolescent obèse ou qui présente un excès de poids (une prise par jour ou tous les deux jours)

III.2.1.2 Femmes enceintes et allaitantes

Alors que de nombreux médicaments sont contre-indiqués au cours de la grossesse et de l'allaitement, l'oligothérapie apparaît comme une thérapeutique de choix au cours de ces deux périodes du fait qu'elle ne présente aucune contre-indication et aucun danger, que ce soit pour la mère ou pour l'enfant.

▪ **Prévention des déficits et états de carence**

Précédemment, le risque de carence en zinc, fer, iode et sélénium au cours de la grossesse et de la lactation a été mis en évidence et il a été vu que ces carences peuvent avoir des conséquences dramatiques, autant sur la santé de la mère et que sur celle de l'enfant. C'est pourquoi le pharmacien a un rôle important à jouer auprès des femmes enceintes et allaitantes qu'il rencontre au comptoir, il doit les informer de ces risques et leur donner des conseils nutritionnels adaptés.

Par ailleurs, il peut conseiller l'utilisation de compléments alimentaires pour prévenir ces carences. Ces compléments, qui combinent souvent des vitamines, des oligo-éléments et parfois de l'huile de poisson pour un apport d'acides gras, sont spécifiquement formulés pour répondre aux besoins augmentés en oligo-éléments au cours de la grossesse et de l'allaitement. Ils sont à utiliser dans le cadre d'une alimentation équilibrée et variée puisque les quantités d'oligo-éléments trouvées dans la plupart d'entre eux sont inférieures aux apports nutritionnels conseillés au cours de ces deux périodes. Leur utilisation devra être systématiquement conseillée par le pharmacien dans des situations particulières : chez les adolescentes, chez les femmes végétariennes et végétaliennes, chez celles qui ont eu des grossesses répétées ou une grossesse récente, ou encore celles qui vivent dans un milieu défavorisé.



Les compléments les plus fréquemment rencontrés et conseillés à l'officine sont :

- pour la grossesse et l'allaitement : ERGY-NATAL[®], FEMIBION[®] Grossesse Metafolin, GESTARELLE[®] G Grossesse et G3 Grossesse ;
- spécifique à la grossesse : GYNEFAM[®] Plus, OLIGOBS[®] Grossesse ;
- spécifique à l'allaitement : GYNEFAM[®] Allaitement, OLIGOBS[®] Allaitement.

Une prise supplémentaire de fer, à raison d'une ampoule par jour en plus du complément alimentaire, peut se révéler nécessaire chez les femmes qui ont une alimentation très pauvre en fer hémunique (végétariennes et végétaliennes notamment).

La carence iodée étant particulièrement fréquente chez la femme enceinte et allaitante, une simple complémentation en iode est parfois suffisante. Elle sera conseillée chez la femme qui ne présente pas de risque de carence en autres oligo-éléments du fait d'apports alimentaires satisfaisants.

▪ **Traitement préventif et/ou curatif de troubles fonctionnels** [2], [14]

Il existe des désagréments fonctionnels propres à la grossesse et à l'allaitement qui peuvent être pris en charge par l'oligothérapie catalytique sous le conseil du pharmacien.

- *Nausées gravidiques et manifestations neurovégétatives de la femme enceinte*

De nombreuses femmes enceintes souffrent de nausées, principalement au cours du premier trimestre de leur grossesse et en particulier le matin. Des manifestations neurovégétatives (irritabilité, émotivité, syndrome anxio-dépressif...) accompagnent régulièrement ces nausées, elles peuvent se déclarer à tout moment de la grossesse et peuvent parfois perdurer jusqu'à l'accouchement voire au-delà. L'ensemble de ces troubles sera pris en charge, au comptoir, par le protocole d'oligothérapie suivant.

Manganèse-cobalt : 1 prise tous les deux jours, le matin à jeun.

Phosphore : 1 prise tous les deux jours (en alternance avec le manganèse-cobalt), le matin à jeun.

Lithium : 1 prise un soir sur deux.

Magnésium : 1 prise un soir sur deux (en alternance avec le lithium).

Si ce protocole s'avère insuffisant et que des troubles apparaissent, le pharmacien conseillera en plus l'ajout du cuivre-or-argent (3 prises par semaine) et du soufre (2 à 3 prises par semaine).



– *Crevasses lors de l'allaitement*

En cas d'allaitement, la femme peut présenter des crevasses au niveau de ses mamelons. Le pharmacien pourra recommander, en complément des mesures d'hygiène habituelles, l'utilisation d'ampoules **manganèse-cuivre** en application locale. Il conseillera de verser le contenu d'une ampoule sur une compresse stérile puis d'appliquer cette compresse imbibée après chaque tétée sur le mamelon crevassé, celle-ci étant si possible laissée en place jusqu'à la prochaine tétée.

L'oligothérapie est également intéressante en traitement préventif pour l'enfant à naître. Si l'un des deux parents présente une fragilité face aux infections récidivantes ou des manifestations de type allergique, l'utilisation d'un protocole d'oligothérapie chez la femme en cours de grossesse peut être conseillée, par le pharmacien, pour prévenir l'apparition de ces troubles chez l'enfant. Ce protocole devra être débuté au 4^{ème} mois de grossesse et suivi jusqu'à l'accouchement, à raison de 2 semaines par mois.

Manganèse-cuivre : 3 prises par semaine.

Soufre : 3 prises par semaine, à prendre 5 minutes après le manganèse-cuivre.

Manganèse : 1 à 2 prises par semaine.

III.2.1.3 Femmes ménopausées

La ménopause, qui survient entre 45 et 55 ans en général, ne constitue pas une période à risque carenciel pour la femme ayant une alimentation suffisante, diversifiée et équilibrée puisque les apports nutritionnels conseillés à cette période sont proches de ceux de la femme adulte, voire diminués dans le cas du fer du fait de l'arrêt des flux menstruels.

Cependant, la ménopause est souvent marquée par l'apparition de divers troubles fonctionnels (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, altération de l'humeur, irritabilité, anxiété, troubles du sommeil...) et elle constitue une période propice à l'installation de l'ostéoporose du fait de l'insuffisance œstrogénique. Par ailleurs, cette carence en œstrogènes va également favoriser la survenue ou l'aggravation d'arthralgies et d'arthrose.

De nombreuses femmes refusent de suivre un traitement hormonal et sont demandeuses d'un traitement qui ne présente pas d'effets indésirables ou de risques pour leur santé. L'oligothérapie constitue, ainsi, un traitement de choix pour la prévention et le traitement de ces troubles de la ménopause.

Le pharmacien conseillera un traitement de fond associant :

- le **manganèse-cobalt**, qui correspond au complexe de base des troubles de la ménopause. Il devra être pris en cures de 6 mois, à raison d'une prise 2 à 3 fois par semaine ;
- le **zinc-cuivre**, qui sera systématiquement associé au manganèse-cobalt et pris à la même posologie : une prise 2 à 3 fois par semaine par cures de 6 mois ;

- le **cuivre-or-argent**, qui devra être ajouté dans le cas où la femme décrit une tendance à l'isolement, à la dépression et à l'indifférence. Il est conseillé de le prendre une fois par semaine, pendant 6 mois.

Il existe des oligo-éléments et éléments minéraux qui peuvent être conseillés en complément du traitement de fond et qui permettent de prendre en charge des troubles spécifiques :

- le **lithium** : il est recommandé spécifiquement dans les troubles de l'humeur, de l'affectivité et du comportement avec crises anxio-dépressives, à la posologie d'une prise par jour ou tous les deux jours ;
- le **fluor** : il est indiqué dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, à raison d'une prise 3 fois par semaine par cures de 3 mois ;
- le **soufre** : la prise, 3 fois par semaine par cures de 3 mois, de soufre permet de prendre en charge la rigidité articulaire caractéristique de l'arthrose ;
- le **magnésium** et le **potassium** : pris en association à la posologie d'une prise tous les deux jours, ces deux éléments minéraux sont conseillés en complément du soufre dans l'arthrose puisqu'ils permettent de contrôler et de diminuer les douleurs arthrosiques. [2]

III.2.1.4 Personnes âgées

▪ Prévention des déficits et états de carence

La complémentation ne constitue pas le traitement de première intention dans la prise en charge préventive des déficits en oligo-éléments chez le sujet âgé. Les déficits et carences éventuels à cet âge de la vie doivent être, en premier lieu, prévenus par des conseils nutritionnels. En effet, des apports alimentaires suffisants, variés et équilibrés permettent normalement de couvrir les besoins puisque ces derniers ne sont pas augmentés en comparaison à ceux de l'adulte. Le pharmacien recommandera donc, dans un premier temps, d'augmenter et de diversifier les apports alimentaires du sujet âgé.

Dans le cas où ces conseils s'avèrent insuffisants pour remédier aux risques de déficit, la complémentation en oligo-éléments peut être envisagée par le pharmacien. L'utilisation de compléments adaptés au sujet âgé, par exemple Bion[®] 3 Senior, est intéressante car ces compléments intègrent, dans leur composition, un ensemble de vitamines et d'oligo-éléments. Ils permettent, ainsi, de redonner de la vitalité à la personne âgée tout en prévenant les éventuelles carences. Cependant, ils ne doivent pas être conseillés chez des sujets âgés dénutris ou trop fragiles puisque les quantités d'oligo-éléments contenues dans ces compléments sont souvent inférieures aux ANC. Le pharmacien recommandera à ces personnes fragilisées de prendre contact avec un médecin pour un suivi et une prise en charge personnalisée.



- **Traitement préventif et/ou curatif de troubles fonctionnels** [2], [14]

Le vieillissement engendre le développement de pathologies organiques qui nécessitent des traitements allopathiques et l'oligothérapie peut présenter un intérêt en complément de ces médicaments. Toutefois, l'intérêt majeur de l'oligothérapie chez la personne âgée correspond à la prise en charge de pathologies fonctionnelles puisque cet âge de la vie est fréquemment marqué par une perte de vitalité, une anxio-dépression, une asthénie, des troubles du sommeil ou encore une baisse de l'activité neuropsychique et motrice. L'oligothérapie est une alternative particulièrement intéressante chez le sujet âgé car ce dernier est souvent polymédicamenté et cette thérapeutique ne présente aucune interaction avec les autres traitements (à l'exception du Granions[®] de zinc) et elle est dénuée de toxicité du fait de l'emploi de doses faibles d'oligo-éléments.

De nombreux oligo-éléments peuvent être conseillés par le pharmacien dans le traitement des troubles fonctionnels de la personne âgée, le cuivre-or-argent et le manganèse-cobalt étant les deux complexes les plus utilisés. Ces deux complexes peuvent d'ailleurs être conseillés chez le sujet âgé qui ne manifeste aucun trouble fonctionnel, en cures discontinues à raison de deux prises hebdomadaires, une semaine sur deux, notamment en période hivernale pour maintenir les défenses immunitaires et une bonne vitalité, physique et mentale. Voici quelques exemples de pathologies fonctionnelles qui peuvent être prises en charge, au comptoir, par l'oligothérapie.

- *Diminution des fonctions cognitives*

La diminution de l'attention, de la concentration et de la mémoire avec l'âge est prévenue par des cures de 3 mois associant le **magnésium** et le **phosphore** à la posologie d'une prise 3 fois par semaine.

Le pharmacien conseillera, en complément, le **cuivre-or-argent** dans le cas de la personne âgée « anergique » qui présente une importante diminution de la mémoire et de la concentration. Ce complexe sera pris à la même posologie que le traitement de base, soit une prise 3 fois par semaine pendant 3 mois.

- *Syndrome anxio-dépressif*

La perte progressive des facultés mentales et motrices, de l'audition ou encore de la vue conduit souvent le sujet âgé dans un état anxio-dépressif. En effet, impuissant face à ce déclin cognitif et moteur, il développe un sentiment d'inutilité et décrit une attitude de renoncement, il s'isole et se désintéresse du monde qui l'entoure. Il est triste, renfermé sur lui-même, anxieux et irritable.

Au comptoir, ce sont souvent les enfants de ces sujets âgés qui viennent demander conseil auprès du pharmacien, ils se sentent impuissants face à ce déclin et souhaitent un traitement pour redonner de la vitalité à leur parent. Pour prévenir et traiter ce syndrome anxio-dépressif, le pharmacien pourra conseiller les oligo-éléments suivants.



Cuivre-or-argent : 1 prise par jour. L'utilisation de ce complexe est recommandée dans toutes les formes de dépression, y compris dans la dépression masquée du sujet âgé.

Lithium : 2 à 4 doses par jour, de préférence en une prise le matin à jeun. La posologie est à adapter en fonction de la réponse du patient. Le lithium est l'oligo-élément complémentaire à conseiller systématiquement. Son effet thérapeutique apparaît rapidement, après 2 à 5 jours de traitement.

Zinc-cuivre : ce complexe est à associer aux deux précédents dans la dépression accentuée en cas de stress. Par exemple, si un examen médical est prévu prochainement ou si une date de deuil approche, une dose de zinc-cuivre peut être conseillée une fois par jour jusqu'à ce que la période de stress s'estompe.

Le cuivre-or-argent présente un double avantage chez la personne âgée puisqu'il est le complexe de base à administrer dans les troubles du sommeil caractérisés par des réveils nocturnes et des réveils matinaux précoces, troubles qui sont fréquemment rencontrés chez les sujets âgés.

– *Rhumatisme dégénératif ou arthrose*

Le processus dégénératif articulaire, se manifestant souvent chez l'adulte, s'accroît avec l'âge et devient douloureux et difficilement supportable pour le sujet âgé. La douleur se situe principalement au niveau de la colonne vertébrale (arthrose cervicale et lombaire), des hanches (coxarthrose), des genoux (gonarthrose) et des mains. Par ailleurs, cette douleur s'accompagne souvent d'une rigidité articulaire et de déformations ostéo-articulaires liées au vieillissement expliquant les plaintes fréquentes de la personne âgée.

Il existe un traitement en oligothérapie catalytique qui permet de prendre en charge ces troubles et le pharmacien conseillera de le débiter à l'automne, sous forme de cures de 3 mois. Ce traitement associe :

- le **manganèse-cobalt** : il s'agit du complexe de base dans les manifestations ostéo-articulaires de l'arthrose (usure articulaire, rigidité, craquements). Il sera conseillé à la posologie d'une prise 3 fois par semaine ;
- le **soufre** : il est particulièrement indiqué en cas de rigidité articulaire, à la même posologie que le manganèse-cobalt ;
- le **magnésium** et le **potassium** : pris tous les jours ou un jour sur deux, ces deux éléments minéraux agissent en synergie pour contrôler et diminuer la douleur arthrosique.

Le **cuivre** peut être associé en cas d'inflammation et de poussées d'arthrose douloureuses. Il sera conseillé à la posologie d'une à deux prises par jour pendant 10 jours. Il est également intéressant d'utiliser le cuivre en association à un anti-inflammatoire non-stéroïdien : une dose de cuivre administrée 5 minutes après la prise de l'anti-inflammatoire permet de potentialiser l'action antalgique de ce dernier et d'améliorer son efficacité sans augmenter ses effets indésirables.



- *Douleurs osseuses et ostéoporose*

L'ostéoporose sénile se manifeste chez de nombreuses personnes âgées, elle est causée par une diminution de la densité minérale osseuse avec l'âge et par une détérioration progressive du tissu osseux au cours du temps. Cliniquement, des douleurs osseuses sont fréquemment décrites, celles-ci étant aggravées par le poids et améliorées par le repos et une cambrure du rachis est souvent retrouvée. Cette fragilisation osseuse, étant donné qu'elle est responsable d'une augmentation du risque de fractures chez la personne âgée, doit être prise en charge.

Au comptoir, en présence d'une personne âgée se plaignant de douleurs osseuses, le pharmacien conseillera l'association de manganèse-cobalt, de fluor et de silicium pour ralentir ce processus de détérioration osseuse.

<p>Manganèse-cobalt : une prise 3 fois par semaine</p> <p>Fluor : deux prises par semaine</p> <p>Silicium : n'étant pas disponible en ampoule, le silicium existe en flacon multidose : prendre une dose équivalente à 15 mg de silicium par jour, 20 jours par mois.</p>	} par cures de 3 mois espacées de 1 ou 2 mois.
--	---

À son conseil, il ajoutera le **magnésium** et le **potassium** qui permettent de diminuer les douleurs osseuses, à raison d'une prise tous les jours ou un jour sur deux.

III.2.2. Une complémentation adaptée pour des groupes particuliers de population

Il a été vu précédemment que le recours à la complémentation en oligo-éléments peut se révéler nécessaire, chez un individu, au cours de différentes périodes de sa vie pour prévenir les risques de carence. Cependant, en dehors de ces périodes, d'autres situations peuvent requérir un apport exogène d'oligo-éléments pour éviter les carences du fait d'une augmentation des besoins ou des pertes ou d'apports alimentaires réduits en certains éléments-trace essentiels.

III.2.2.1 Sportifs et sujets à activité physique intense

L'activité sportive, en particulier si elle est intense et prolongée, entraîne une augmentation des besoins en certains oligo-éléments qui sont souvent couverts par une alimentation suffisante et adaptée à l'effort. Cependant, cette augmentation des besoins s'accompagne de pertes sudorales, urinaires et parfois digestives en oligo-éléments qui peuvent être importantes au cours d'un effort particulièrement long et soutenu. Par conséquent, en fin de séances sportives intenses, des déficits en oligo-éléments, notamment en fer, zinc et sélénium, sont possibles et ils devront être corrigés pour éviter l'aggravation de leur statut vers le stade de carence ce qui compromettrait la santé du sportif.

Des compléments alimentaires uniquement à base d'oligo-éléments destinés aux sportifs sont particulièrement intéressants dans la correction de ces déficits puisqu'ils permettent de

compenser les pertes minérales après l'effort par un apport exogène contrôlé et ciblé en oligo-éléments à risque de carence. Par exemple, le pharmacien pourra conseiller l'administration de 2 doses-bouchon d'Ergysport Oligomax[®] pures ou diluées dans un demi-verre d'eau à la fin d'une activité physique intense pour compenser les pertes.

Il existe également des compléments alimentaires avec une formule plus complète, intégrant des glucides, protéines, acides aminés, vitamines et éléments minéraux en plus d'oligo-éléments. L'utilisation de ces compléments (Ergysport Effort[®] boisson, Ergysport Regen[®] par exemple) se fera pendant un effort prolongé pour favoriser l'hydratation et compenser les dépenses énergétiques et les pertes en micronutriments (compléments sous forme de poudre à diluer puis à boire par petites gorgées tout au long de l'effort) ou après l'effort, en cas de fatigue musculaire et d'un besoin de récupération. L'apport exogène de glucides, vitamines et minéraux pendant ou après l'effort contribue à maintenir une fonction musculaire normale et celui d'acides aminés et de protéines participe au maintien et à l'augmentation de la masse musculaire.

Par ailleurs, des compléments à prendre en amont d'une activité physique intense et/ou prolongée sont également disponibles en officine (Ergysport Stim[®], Isoxan Sport[®]) et permettent de préparer l'organisme à l'effort et de prévenir les déficits. Il sera intéressant de les conseiller avant un marathon ou un trail par exemple puisqu'ils apportent des antioxydants qui sont nécessaires à la protection des cellules contre le stress oxydatif occasionné au cours d'un effort de longue durée.

L'utilisation de compléments alimentaires chez le sportif doit être prudente et devrait systématiquement être réalisée sous le conseil d'un professionnel de santé en raison du risque de dopage. En effet, même s'il est faible, le risque qu'un complément alimentaire contienne une substance dopante est bien réel pour plusieurs raisons :

- le fabricant n'est pas tenu de respecter le code mondial anti-dopage. Ainsi, les compléments alimentaires peuvent contenir des molécules dopantes, inscrites sur la liste des substances et des méthodes interdites. Il conviendra au sportif et au professionnel de santé d'être très attentif à l'étiquetage des compléments ;
- certains composants ne figurent pas dans la liste des substances et des méthodes interdites, néanmoins ils renferment des molécules interdites pouvant positiver un contrôle antidopage. Par exemple, des compléments alimentaires destinés à perdre du poids peuvent contenir de l'oranger amer, *Citrus aurantium*, pour son action « brûle-graisses ». Or, ce dernier renferme de l'octopamine, molécule interdite qui ne sera pas nécessairement mentionnée sur la notice, seul « *Citrus aurantium* » pouvant être inscrit ;
- des lots de compléments alimentaires peuvent présenter des substances dopantes par contamination des chaînes de production ;
- parfois, certains fabricants ajoutent volontairement des substances interdites (stéroïdes, stimulants...) dans les compléments alimentaires pour augmenter leur efficacité. Or, la présence de ces substances n'est pas toujours mentionnée dans la notice ce qui peut occasionner un contrôle positif et des sanctions chez le sportif.

Au comptoir, le pharmacien doit alerter le sportif sur les risques liés aux achats de compléments alimentaires provenant de pays étrangers ou sur Internet sans garantie du fabricant. Par ailleurs, il devra préférentiellement lui conseiller un complément bénéficiant de la norme AFNOR NF V 94-001 (gamme Ergysport® par exemple), norme française permettant de garantir l'absence de substances interdites dans les compléments alimentaires et autres denrées destinées aux sportifs. [69], [70]

En plus de la correction des déficits, un apport exogène d'oligo-éléments est parfois nécessaire pour prévenir et corriger des troubles fonctionnels qui surviennent au cours de l'effort. En effet, en raison d'un surmenage physique et psychique, surtout en compétition, le sportif arrive à ses possibilités extrêmes d'adaptation, il frise l'hyperexcitabilité nerveuse et musculaire le rendant hypersensible et anxieux par épuisement. Le **manganèse-cobalt**, le **magnésium** et le **phosphore**, à raison d'une prise tous les deux jours par cures de 3 mois au moment de la saison des compétitions, seront à conseiller en cas de crampes et de paresthésies chez le sportif, ces deux signes cliniques étant caractéristiques de l'hyperexcitabilité neuro-musculaire. En cas de fatigabilité importante associée, une prise tous les deux jours pendant 3 mois de **cuivre-or-argent** sera ajoutée au traitement précédent. Pour limiter les coups de pompe d'hypoglycémie, le **zinc-nickel-cobalt** peut s'associer au reste du traitement ou être utilisé seul, à raison d'une prise tous les matins de la saison sportive. [2], [14]

Enfin, une complémentation ciblée en un oligo-élément spécifique peut aussi être envisagée chez le sujet sportif, quatre oligo-éléments étant particulièrement intéressants.

Le **cuivre**, ayant des propriétés anti-infectieuses et anti-inflammatoires, peut être utilisé dans le traitement d'états infectieux récidivants, chez le sportif qui présente une fragilité face aux infections, et au cours de phénomènes inflammatoires articulaires, à la dose journalière de 1 à 2 milligrammes soit 2 à 5 prises par jour. À posologie réduite (1 à 2 prises par jour), il est aussi employé comme traitement de la douleur articulaire.

Le **fluor** intervient dans la solidité de l'os, dans la stabilité ligamentaire et il participe à la résistance et à l'élasticité des ligaments, des capsules articulaires et des muscles. Il est à conseiller en cas de laxité chronique des ligaments, de retard de la consolidation des fractures, de signes précoces d'arthrose ou encore en cas d'atteintes ligamentaires à la suite d'un traumatisme, à raison d'une dose de 0,4 mg en une à deux prises par jour.

Le **sélénium**, en plus de son action anti-oxydante permettant de lutter contre le stress oxydatif, a un rôle modulateur de l'inflammation et de l'immunité. Son utilisation pourra être conseillée en cas de fatigue musculaire et d'inflammation chronique articulaire causées par un surentraînement ou une période intense de compétitions par exemple, à la dose de 100 microgrammes une fois par jour pendant 1 à 2 mois.

Le **silicium** est un oligo-élément indispensable chez le sportif puisqu'il assure la solidité du squelette, la plasticité du cartilage et l'élasticité des vaisseaux et des tissus. Une prise journalière de 15 à 20 milligrammes de silicium présente un intérêt dans le traitement des douleurs inflammatoires tendineuses et articulaires et dans la prise en charge des fractures osseuses (le silicium accélère la formation du cal osseux). [2], [4], [14]

III.2.2.2 Fumeurs

Il est bien connu que la fumée de cigarette provoque une inflammation des voies aériennes, augmente la perméabilité de l'épithélium bronchique et détériore les systèmes de régénération bronchique. Cette fumée est également nocive pour l'organisme du fait qu'elle contient des espèces radicalaires agressives pour les poumons. Ainsi, soumis à un état inflammatoire chronique et à un stress oxydant continu, les fumeurs présentent des taux sanguins abaissés de plusieurs micronutriments antioxydants, phénomène qui est aggravé par des apports alimentaires parfois insuffisants en raison de l'effet anorexigène de la nicotine.

Dans la littérature, seuls des déficits en zinc et en sélénium ont été retrouvés chez le fumeur, ces deux oligo-éléments étant des cofacteurs de systèmes antioxydants intracellulaires. Cependant, ces déficits sont fréquents et ils seront particulièrement profonds chez les individus qui fument, à long terme, des quantités importantes de cigarette par jour. Ils sont à l'origine d'une défaillance de la fonction immunitaire de ces individus et augmentent probablement le risque de développer une maladie cardiovasculaire ou inflammatoire. Par conséquent, la prévention et la correction des déficits en zinc et en sélénium, par le biais d'une complémentation, apparaissent nécessaires chez ces fumeurs. Le pharmacien pourra leur conseiller de prendre, par exemple, une ampoule de Sélénium Oligosol[®] (100 µg par ampoule) ainsi qu'une ampoule de Granions[®] de zinc (15 mg par ampoule) par jour, en cures régulières. [29], [44]

III.2.2.3 Régimes avec exclusions alimentaires

Le végétalisme et le végétarisme sont les deux régimes avec exclusions alimentaires les plus fréquemment rencontrés dans la population.

Le régime végétalien est le plus restrictif, il exclut la totalité des aliments d'origine animale, ainsi que leurs dérivés comme le miel par exemple. Les végétaliens se nourrissent donc exclusivement à partir d'aliments cultivés d'origine végétale (fruits, légumes, légumineuses, oléagineux, graines). Deux variantes de ce régime existent et sont encore plus restrictives : le crudorisme (ou crudi-végétalisme) qui combine une alimentation végétalienne et l'absorption d'aliments exclusivement crus, et le fruitarisme (ou fructivorisme) qui se définit par une alimentation basée sur la seule consommation de fruits.

De son côté, le végétarisme se définit par l'exclusion des aliments provenant de la chair animale (poissons et viandes). Il existe plusieurs degrés de restriction alimentaire dans ce régime :

- le régime ovo-lacto-végétarien exclut uniquement la viande. Tout autre aliment d'origine animale, tel que le poisson, les œufs, les laitages ou encore le miel, sont consommés ;
- les ovo-végétariens excluent de leur alimentation la viande, le poisson et les produits laitiers mais consomment des œufs ;
- le régime lacto-végétarien exclut, quant à lui, la consommation d'œufs et d'aliments provenant de la chair animale mais inclut les produits à base de lait. [71], [72]



À côté de ces modèles alimentaires particuliers, il existe les régimes « sans », qui excluent le gluten, ou les laitages et la caséine, ou encore le sucre ou l'huile de palme. Ces régimes restent relativement rares dans la population, hormis le régime sans gluten qu'il est nécessaire de suivre dans le cadre de la maladie cœliaque. Cependant, certains d'entre eux ont tendance à gagner de l'ampleur depuis quelques années, notamment le régime sans huile de palme pour des raisons sanitaires et écologiques. [73]

Du fait de leur fréquence plus élevée dans la population, seuls les régimes végétalien et végétarien seront traités dans la suite de cette partie.

Le régime végétarien ne présente pas de dangers pour la santé puisqu'il n'exclut pas l'ensemble de protéines animales, les œufs et produits laitiers pouvant être consommés, et les individus qui pratiquent ce régime ont généralement une alimentation riche et diversifiée permettant de couvrir les besoins nutritionnels. En plus d'être sans danger, ce régime est souvent considéré comme plus sain que les modèles alimentaires habituels des pays industrialisés, souvent trop riches en protéines, en cholestérol et en acides gras saturés. D'ailleurs, de nombreuses études ont pu mettre en évidence les bienfaits d'un tel régime en comparaison aux non-végétariens, les végétariens présentant un moindre risque de développer certaines maladies telles que l'obésité, les cardiopathies ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux ou encore le diabète de type II.

Soucieux du risque de carences nutritionnelles du fait de l'exclusion de la chair animale, la plupart des végétariens s'intéressent au domaine de la nutrition et développent de réelles connaissances sur la composition nutritionnelle des aliments. Ainsi, ces végétariens savent quel aliment consommer pour s'enrichir en tel ou tel nutriment et éviter les carences, ils contrôlent leur alimentation ce qui leur permet d'avoir des apports en nutriments essentiels identiques voire parfois supérieurs à un régime non restrictif. De ce fait, la complémentation, que ce soit en vitamines, en minéraux ou en oligo-éléments, n'est pas nécessaire dans ce type de régime dans la mesure où les apports alimentaires sont suffisants, variés et équilibrés. [4], [72]

À l'inverse, le végétalisme, plus extrémiste dans la restriction alimentaire, expose à des risques carenciels avérés. Excluant tout aliment d'origine animale, ce régime entraîne fréquemment des déficits qui peuvent être potentiellement sévères notamment en vitamine B₁₂, en calcium mais aussi en iode. L'iode n'est pas le seul oligo-élément à risque de carence, les végétaliens souffrant fréquemment d'un déficit en fer et, plus rarement, d'un déficit en zinc. Plusieurs causes expliquent ces déficits :

- étant donné que l'iode se trouve essentiellement dans les aliments d'origine marine, le jaune d'œuf et les fromages, il semble évident que l'exclusion de l'ensemble des aliments d'origine animale a pour conséquence un déficit en iode ;
- les végétaliens ont souvent des apports importants en fer en raison d'une alimentation riche en céréales, légumineuses et fruits secs oléagineux. Cependant, il s'agit d'apports en fer non héminique et ce dernier est très peu absorbé par l'organisme en comparaison au fer héminique trouvé dans la viande. Cette mauvaise biodisponibilité explique ainsi la présence de déficits en fer chez le végétalien ;

- le déficit en zinc est plus ponctuel chez le végétalien et il s'observe essentiellement chez l'individu qui consomme des quantités importantes de graines et céréales complètes. En effet, l'enveloppe des graines et des céréales est riche en phytates et ces composés vont chélater divers cations (Co^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+}) les rendant inassimilables par l'organisme. Parmi ces oligo-éléments chélatés, seul le déficit en zinc a été décrit chez le végétalien. [4], [29], [72]

La supplémentation en vitamine B₁₂ est obligatoire chez le végétalien pour permettre un apport quotidien et donc couvrir les besoins journaliers. De son côté, la complémentation en oligo-éléments, notamment en iode et en fer, n'est pas une obligation, néanmoins elle trouve toute sa place dans ce régime afin de prévenir et de corriger les déficits. Prendre quotidiennement une ampoule de Granions[®] d'iode ainsi qu'une ampoule de Granions[®] de fer permet d'apporter respectivement 150 µg d'iode et 14 mg de fer, couvrant ainsi les apports nutritionnels conseillés chez l'adulte. Ces compléments seront à prendre à distance des repas, en particulier le fer en raison du risque d'interaction avec de nombreux aliments. Concernant le zinc, la complémentation n'est pas nécessairement préconisée, de simples recommandations (par exemple, préférer la consommation de graines germées qui renferment moins de phytates que les non germées ou encore faire tremper les légumes secs, les graines et les céréales pendant 12h avant de les cuisiner pour éliminer une partie des phytates) peuvent être suffisantes pour prévenir les déficits.

III.2.3. Intérêt de la complémentation dans deux pathologies : le diabète de type 2 et le syndrome métabolique

Le diabète de type 2 touche plus de 3,5 millions de personnes en France et cette maladie les expose à des risques accrus de maladies cardiovasculaires, de neuropathies périphériques, de rétinopathies ou encore de néphropathies. Ce chiffre est en constante augmentation depuis plusieurs années (hausse de 5 % par an au cours des deux dernières décennies) et il est expliqué en partie par la prévalence élevée de l'obésité et du surpoids et par la progression du syndrome métabolique en France. [74], [75]

Le syndrome métabolique est défini par un ensemble de signes cliniques et biologiques (obésité abdominale, dyslipidémie, hypertension artérielle, hyperglycémie à jeun) et l'association de ces anomalies expose le sujet à un risque élevé de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires. D'après l'étude DESIR, la prévalence du syndrome métabolique en France est de 17 % chez les hommes et de 10 % chez les femmes. En plus d'être constaté chez de nombreux adultes, ce syndrome est en forte progression chez les sujets plus jeunes et cette progression est expliquée notamment par la suralimentation, l'excès d'apports glucidiques et la sédentarité.

Le syndrome métabolique et le diabète de type 2 sont caractérisés par un ensemble de troubles métaboliques : un état d'insulinorésistance, un stress oxydant élevé et une production de cytokines pro-inflammatoires par le tissu adipeux. Des déficits en oligo-éléments (zinc, sélénium et chrome) sont fréquemment observés dans ces deux pathologies. Or, ces déficits sont impliqués dans les mécanismes qui induisent l'insulinorésistance, le stress oxydant et l'inflammation. [75], [76]

Le **zinc** est un puissant antioxydant, il participe de façon importante à la protection contre les radicaux libres :

- il joue un rôle dans l'activité et le maintien de la structure de la superoxyde dismutase (Cu/Zn-SOD), enzyme essentielle de la défense antioxydante puisqu'elle permet de neutraliser l'anion superoxyde, précurseur de la chaîne des espèces réactives de l'oxygène ;
- il inhibe l'activité de la NADPH oxydase, enzyme qui catalyse la réduction de l'oxygène moléculaire en anion superoxyde donc qui est source de radicaux libres de l'oxygène ;
- il protège les membranes cellulaires de l'oxydation en se couplant aux groupements thiols ce qui leur évite de réagir avec le fer ;
- il permet la synthèse de métallothionéines antioxydantes.

De plus, le zinc joue un rôle essentiel dans le métabolisme de l'insuline : il participe à la polymérisation de l'insuline au niveau des cellules β du pancréas, il est nécessaire à son stockage et à sa sécrétion et il augmente l'expression de ses récepteurs.

Des déficits de statut en zinc sont fréquemment observés dans diverses pathologies chroniques, notamment dans le syndrome métabolique et dans le diabète de type 2. Ils sont attribués à une augmentation des besoins en zinc, en raison du stress oxydant et de la baisse de la sensibilité à l'insuline constatés dans ces deux pathologies, et à une augmentation des pertes dans le diabète de type 2 (des hyperzinguries de l'ordre de +20 % à +40 % ont été décrites chez des diabétiques). [5], [75], [77]

En 2009, une étude prospective américaine a montré, après avoir suivi 82 297 femmes âgées de 33 à 60 ans pendant 24 ans, que les femmes ayant les apports alimentaires en zinc les plus élevées présentent un risque plus faible de diabète de type 2 en comparaison aux femmes ayant des apports plus faibles. Cette étude met donc en évidence l'importance d'apports suffisants en zinc dans la prévention du diabète de type 2 et du syndrome métabolique. [78]

Plus récemment, en 2013, une méta-analyse des essais randomisés de supplémentation contrôlés par placebo chez l'Homme a été réalisée pour déterminer l'effet de la supplémentation en zinc sur la glycémie à jeun, sur l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et sur les concentrations sériques d'insuline et de zinc. Quatorze rapports ont été inclus dans cette méta-analyse ce qui représente une population de 3978 sujets, ces sujets étant diabétiques, obèses ou présentant un syndrome métabolique. Alors qu'aucun effet significatif n'a été observé sur les concentrations sériques d'insuline, les résultats montrent qu'une supplémentation en zinc, par des doses nutritionnelles et supranutritionnelles (10 à 30 mg/j), induit une augmentation nette de la zincémie et une baisse modeste mais significative de la glycémie à jeun. Par ailleurs, une tendance à la diminution de l'HbA1c a été constatée. Par conséquent, cette méta-analyse suggère que la complémentation en zinc pourrait contribuer à la prise en charge de l'hyperglycémie chez les sujets atteints de diabète de type 2 et du syndrome métabolique. [79]



Dans l'organisme, le **sélénium**, sous forme de sélénocystéine, entre dans la composition de diverses sélénoprotéines dont certaines jouent un rôle majeur dans la lutte contre l'attaque radicalaire :

- les glutathion peroxydases assurent la réduction du peroxyde d'hydrogène et des hydroperoxydes organiques présents dans la cellule, respectivement en eau et en alcool ;
- les thiorédoxine réductases participent aux processus antioxydants en réduisant les ponts disulfures intramoléculaires et en catalysant la régénération des formes réduites de vitamine C et E, ces deux vitamines intervenant dans la défense anti-radicalaire.

En plus de cette activité anti-oxydante, le sélénium est un modulateur de la réponse inflammatoire (action sur la phagocytose) et immunitaire (rôle dans l'activation, la prolifération et la différenciation des lymphocytes). Une carence en sélénium augmente la réaction inflammatoire et cause rapidement un déficit immunitaire, ces deux réponses étant corrigées par une administration supplémentaire de sélénium à dose modérée. [5], [75]

L'apport journalier de 1 µg de sélénium par kilogramme de poids corporel semble être la dose adéquate pour maintenir l'activité anti-oxydante et anti-inflammatoire du sélénium, tout en compensant les pertes. Or, les apports alimentaires en France ont été évalués, en moyenne, à 40-50 µg par jour, ce qui ne permet pas de couvrir les besoins et des déficits de statut en sélénium ont été observés notamment chez des patients diabétiques de type 2 et chez des sujets présentant un syndrome métabolique. [4], [75]

Étant donné qu'il a été démontré que l'incidence du syndrome métabolique est augmentée par le déficit d'apport sélénié, le maintien des apports nutritionnels conseillés en sélénium (50 à 80 µg/j), que ce soit par l'alimentation ou par le biais d'une complémentation, participe donc à la stratégie de prévention nutritionnelle du syndrome métabolique, et par conséquent, à celle du diabète de type 2.

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que la supplémentation en sélénium, si elle est réalisée à fortes doses et au long cours, provoque des effets délétères sur l'organisme (dyslipidémies, réduction de la tolérance au glucose...) et augmente ainsi l'incidence du syndrome métabolique [75], [80]. Cependant, les résultats d'une étude (essai randomisé sur la supplémentation en sélénium et le risque de diabète de type 2, incluant 501 sujets âgés au statut sélénié bas) sont rassurants puisqu'ils n'ont pas montré la survenue d'effets délétères dans le cadre d'une supplémentation (100 à 300 µg/j) réalisée pendant 6 mois chez des patients présentant un statut relativement faible en sélénium. [81]

Ainsi, dans le cadre de la prévention nutritionnelle du syndrome métabolique et du diabète de type 2, si les apports alimentaires en sélénium ne sont pas suffisants pour couvrir les besoins, une complémentation est possible. Cependant, elle doit être réalisée à doses modérées et uniquement chez les sujets identifiés comme déficitaires.

Le **chrome** joue un rôle majeur dans l'homéostasie glucidique puisqu'il est un potentialisateur de l'insuline. Son mécanisme d'action sur la signalisation de l'insuline se fait à différents niveaux : il induit une augmentation du nombre de récepteurs de l'insuline, une modification de la liaison insuline/récepteur et une augmentation de l'internalisation de l'insuline. Le chrome agit en activant la tyrosine kinase, enzyme qui catalyse une cascade de réactions de phosphorylation permettant la liaison de l'insuline à la sous-unité alpha du

récepteur et parallèlement, il inhibe la phosphotyrosine phosphatase, enzyme qui, à l'inverse, inactive le récepteur de l'insuline. Par ailleurs, le chrome intervient dans le métabolisme lipidique : il augmente le taux sanguin de cholestérol-HDL et diminue celui des triglycérides. [75], [82]

En France, l'apport nutritionnel conseillé en chrome chez l'adulte en bonne santé est compris entre 50 et 70 µg par jour et un apport augmenté, de l'ordre de 125 µg/j, est conseillé chez le sujet âgé, à partir de 75 ans. Or, l'alimentation de la population française est généralement pauvre en chrome, l'apport alimentaire journalier étant estimé à 40 µg de chrome, les ANC sont donc rarement atteints. Par ailleurs, la consommation de sucres d'absorption rapide, fréquente chez les sujets présentant un syndrome métabolique, est responsable d'une augmentation des fuites urinaires de chrome. [4], [75], [82]

Un déficit d'apport en chrome entraîne une augmentation de l'insulinémie, de la glycémie et de la triglycéridémie, une baisse de la sensibilité à l'insuline et une diminution du HDL-cholestérol, elle-même à l'origine d'une augmentation de la cholestérolémie et du LDL-cholestérol. Or, ces mêmes troubles biologiques sont retrouvés dans le syndrome métabolique et dans le diabète de type 2.

Des déficits de statut en chrome sont fréquemment décrits chez les patients diabétiques de type 2 et chez les patients présentant un syndrome métabolique. Ils sont expliqués par des apports alimentaires insuffisants en chrome, par des pertes urinaires accrues (la baisse de la sensibilité à l'insuline et la consommation de sucres d'absorption rapide augmentent l'excrétion urinaire de chrome) et par une augmentation des besoins due à l'insulinorésistance qui s'installe. [75], [82]

Étant donné qu'une baisse de la sensibilité à l'insuline est constatée en cas de déficit d'apport en chrome, plusieurs études et méta-analyses se sont intéressées à l'effet d'une supplémentation en chrome sur la sensibilité à l'insuline. Les résultats montrent que la réponse à la supplémentation semble dépendre du statut en chrome avant traitement, de la dose de chrome et de la forme d'administration :

- aucune réponse à la supplémentation n'a été constatée chez les sujets qui ne présentent pas de déficit de statut, ni de baisse de la sensibilité à l'insuline ;
- seuls les sujets déficitaires en chrome (personnes âgées, obèses, diabétiques de type 2 et patients présentant un syndrome métabolique) sont répondeurs à la supplémentation. Cependant, cette réponse est observée uniquement après l'administration de fortes doses de chrome, de l'ordre de 500 à 1000 µg/j, sous forme biodisponible (picolinate de chrome), l'administration de doses plus basses et de formes peu biodisponibles étant inefficace. [75]

En conclusion, le maintien d'un statut optimal en zinc, sélénium et chrome, par des apports alimentaires suffisants, participe à la stratégie de prévention nutritionnelle du syndrome métabolique et du diabète de type 2. Dans ces deux pathologies, lorsque le déficit est important et que les apports alimentaires ne permettent pas de couvrir les besoins, le recours à la complémentation semble être intéressant. Concernant le zinc et le chrome, les doses journalières à administrer sont, en général, supérieures aux apports quotidiens recommandés, l'approche est donc plus pharmacologique que nutritionnelle. Concernant le sélénium, la complémentation ne doit être réalisée que chez les sujets identifiés comme déficitaires et à doses modérées.



IV. Le cuivre

C'est sur l'île de Chypre que fut découvert, il y a environ 6000 ans, le gisement de cuivre le plus important de l'Antiquité. Cette découverte explique son étymologie, le terme cuivre provenant du grec ancien « kupros » et du latin « cyprum », tous les deux dérivant eux-mêmes de Chypre. [66]

Étant donné qu'il est indispensable à de nombreux processus vitaux, l'organisme a besoin de cuivre pour se développer et fonctionner et des apports alimentaires suffisants permettront, en général, de couvrir ce besoin et d'éviter l'apparition de troubles. Toutefois, l'insuffisance d'apport en cuivre n'est pas la seule cause de la survenue de ces troubles, des maladies héréditaires du métabolisme du cuivre sont également impliquées. Afin de comprendre ce rôle vital et la physiopathologie de ces maladies, il est nécessaire de connaître le métabolisme du cuivre dans l'organisme.

IV.1. Métabolisme

Le cuivre contenu dans le bol alimentaire est absorbé principalement au niveau du duodénum et, dans une moindre mesure, au niveau gastrique. L'absorption du cuivre n'est pas complète, elle est de l'ordre de 30% en moyenne, et elle est inversement proportionnelle aux apports, le taux d'absorption pouvant varier de 25% à 60%. [4], [5], [83]

Le mécanisme de cette absorption digestive n'est pas encore totalement élucidé et les transporteurs sont mal connus. Toutefois, il a été démontré que l'entrée du cuivre dans l'entérocyte duodénal est favorisée par l'histidine du fait de son fort pouvoir chélateur du cuivre. [5]

Une fois entré dans l'entérocyte, le cuivre est fixé par une protéine chaperonne, l'ATOX-1, puis transporté par celle-ci jusqu'à l'ATP7A. L'ATP7A, aussi appelée protéine de Menkès, est une protéine transporteuse du cuivre appartenant à la famille des ATPases (de type P). Son rôle est d'assurer, d'une part, le transport du cuivre au niveau de l'appareil de Golgi de l'entérocyte et d'autre part, son passage du cytosol vers la circulation sanguine.

Toutefois, il est important de noter la présence de métallothionéines qui jouent un véritable rôle de tampon, notamment dans l'entérocyte duodénal. Ces protéines, grâce à leurs groupements thiols, fixent le cuivre et participent très activement à sa régulation homéostatique au niveau de la muqueuse intestinale. Ainsi, si le cuivre est apporté en excès, elles vont le lier et le stocker ce qui permet de protéger l'entérocyte de la toxicité du cuivre libre. Plus tard, si les concentrations en cuivre s'avèrent trop abaissées, les métallothionéines libéreront le cuivre fixé dans la cellule intestinale et ce dernier pourra alors être pris en charge par l'ATP7A, protéine qui permettra la sortie du cuivre de l'entérocyte et donc son passage dans la veine porte. [63], [84], [85]

Une fois dans le plasma, le cuivre est transporté par la transcupréine et l'albumine, ainsi que par des acides aminés (notamment l'histidine), jusqu'au foie via la circulation portale. Au niveau du foie, son incorporation dans les hépatocytes se fait grâce au transporteur CTR1 (*copper transporter 1*), aussi appelé SLC31A1 (*solute carrier family 31, member 1*).



Dans la cellule hépatique, le cuivre est ensuite fixé par différentes protéines chaperonnes. Ces protéines vont être en charge de son transport dans le cytosol et de sa distribution vers les métallothionéines, protéines de stockage du cuivre, et vers les cuproprotéines effectrices. En voici quelques exemples :

- *copper chaperone of SOD* (CCS) transporte le cuivre nécessaire à l'activité de la superoxyde dismutase à cuivre et à zinc (Cu/Zn-SOD) ;
- COX 17 (*cytochrome C-oxidase copper chaperone*) achemine le cuivre nécessaire au complexe cytochrome C-oxydase ;
- *antioxydant protein-1* (ATOX-1) délivre le cuivre au transporteur ATP7B exprimé au niveau de l'appareil de Golgi.

L'ATP7B, aussi appelé protéine de Wilson, assure le passage du cuivre dans l'appareil de Golgi pour permettre son incorporation dans l'apocéruloplasmine et ainsi former l'holocéruloplasmine. Cette dernière quitte ensuite l'hépatocyte pour circuler dans le sang.

La céruloplasmine¹ est une α -2-glycoprotéine pouvant incorporer jusqu'à six atomes de cuivre. Étant donné qu'elle transporte près 95% du cuivre circulant, elle constitue la voie principale de transport du cuivre dans l'organisme. Le reste sera complexé à l'albumine, à la transcupréine et à l'histidine dans le sang.

Ainsi, circulant dans le sang majoritairement sous forme liée à la céruloplasmine et également sous forme de complexes Cu-albumine, Cu-transcupréine et Cu-histidine, le cuivre va ensuite être distribué à l'ensemble des cellules de l'organisme. [63], [86]

Le devenir du cuivre dans ces cellules est quasiment similaire à celui dans les hépatocytes : une fois libéré de sa protéine de transport, il va pénétrer dans la cellule grâce au transporteur CTR1 puis il va être fixé par différentes protéines chaperonnes, ces dernières permettant son transport dans le cytosol et sa distribution vers les cuproprotéines effectrices.

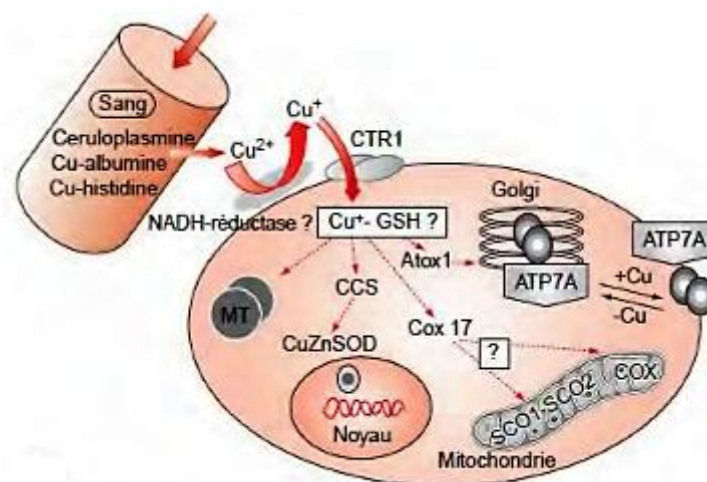


Figure 5 : Utilisation cellulaire du cuivre [87]

¹ Aussi appelée céruléoplasmine. Dépourvue de cuivre, cette glycoprotéine prend le nom d'apocéruloplasmine et lorsqu'elle en a fixé un ou plusieurs atomes, on parle d'holocéruloplasmine (= céruloplasmine lié au cuivre).

Cependant, il existe deux différences concernant certaines cuproprotéines trouvées dans la cellule en périphérie :

- dans l'hépatocyte, il a été vu précédemment que l'ATOX-1 délivre le cuivre au transporteur ATP7B exprimé au niveau de l'appareil de Golgi. Or, l'ATP7B n'est pas retrouvé dans l'ensemble des cellules de l'organisme, il est présent principalement au niveau hépatique, rénal et placentaire mais il est également faiblement exprimé au niveau du cerveau, du cœur et des poumons ;
- la protéine transporteuse ATP7A, décrite auparavant dans l'entérocyte, n'est pas retrouvée dans l'hépatocyte. Or, elle sera présente dans l'ensemble des autres cellules de l'organisme. [86]

Précédemment, pour faciliter la compréhension de l'étape d'absorption, le devenir du cuivre dans l'entérocyte n'a pas été complètement détaillé. Ce devenir sera le même dans toutes les cellules de l'organisme (à l'exception des hépatocytes), y compris dans les entérocytes : une fois entré dans la cellule grâce au récepteur CTR1, le cuivre est fixé par différentes protéines chaperonnes (ATOX-1, CCS...) puis transporté et distribué par celles-ci aux cuproprotéines (ATP7A, Cu/Zn-SOD...).

À ce stade, il convient de différencier deux types de cuproprotéines pour la compréhension de leur rôle dans l'organisme :

- les enzymes : superoxyde dismutase (Cu/Zn-SOD), cytochrome C-oxydase, lysyl-oxydase, dopamine bêta-hydroxylase, tyrosinase, histaminase... Au niveau de ces enzymes, le cuivre joue le rôle de cofacteur ou fait partie intégrante de leur structure, il est donc indispensable à leur activité [5] ;
- les transporteurs protéiques : ATP7A et ATP7B. Ces protéines exercent deux fonctions distinctes selon leur localisation dans la cellule :
 - au niveau de l'appareil de Golgi, elles permettent la prise en charge du cuivre par la céruloplasmine dans l'hépatocyte (ATP7B) et l'incorporation du cuivre dans les enzymes nécessitant cet oligo-élément pour leur activité (rôle de biosynthèse) ;
 - au niveau des compartiments vésiculaires, elles permettent l'élimination du cuivre excédentaire de la cellule et contribuent ainsi à l'homéostasie du cuivre. En effet, quand les concentrations intracellulaires du cuivre augmentent dans la cellule et dépassent un certain seuil, les protéines ATP7A et ATP7B, présentes initialement au niveau de l'appareil de Golgi, sont redistribuées au niveau des compartiments vésiculaires en vue d'éliminer le cuivre en excès. [86]

Pour rappel, le transporteur ATP7A n'est pas présent au niveau hépatique, seul l'ATP7B est exprimé. Ainsi, en cas d'excès de cuivre dans l'hépatocyte, l'ATP7B est redistribué vers le pôle biliaire, au niveau des compartiments vésiculaires, afin d'éliminer cet excédent dans la bile.

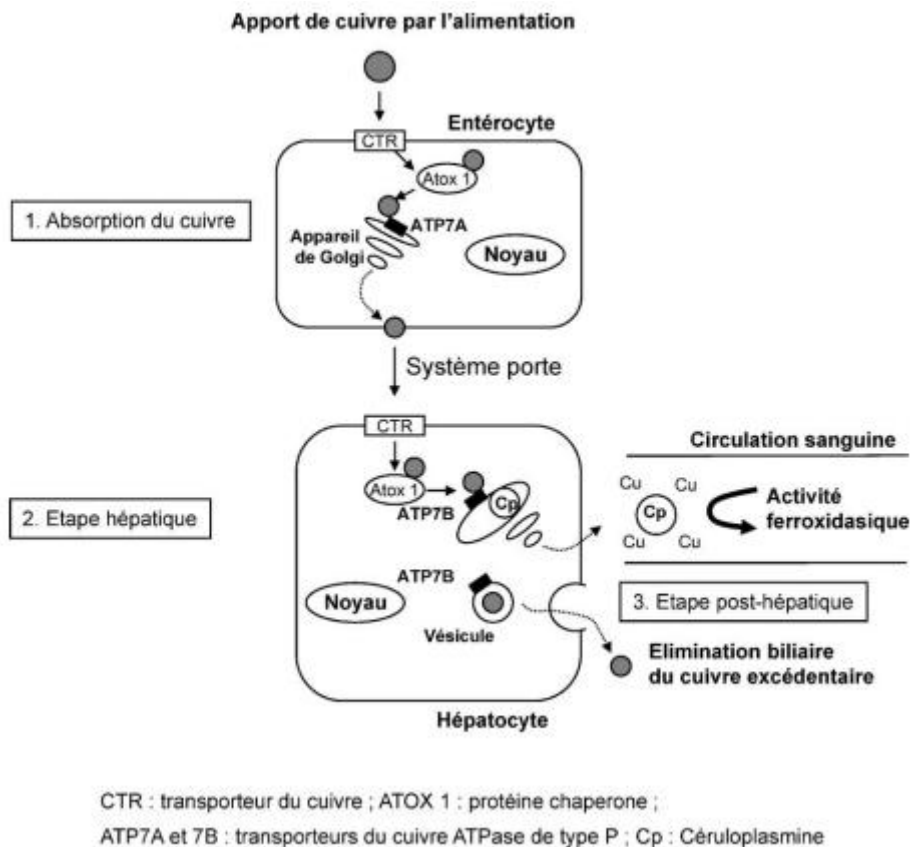


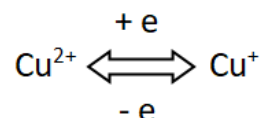
Figure 6 : Étapes du métabolisme du cuivre [63]

L'élimination du cuivre se fait donc principalement par le foie, dans la bile. Cependant, une partie sera également éliminée dans les urines, l'élimination urinaire représentant environ 5%. Il s'agit essentiellement du cuivre circulant lié aux acides aminés. Enfin, d'autres voies, comme la sueur et les cheveux, participeront elles aussi à cette élimination, mais dans une moindre mesure. [4]

IV.2. Rôle du cuivre dans l'organisme

IV.2.1. Rôle biochimique

Le cuivre a des propriétés oxydo-réductrices : il est capable d'oxyder un substrat en lui prenant un électron, ce qui le réduit transitoirement à l'état de valence inférieure.



Cet oligo-élément est essentiel au métabolisme cellulaire puisqu'il est indispensable à l'activité d'un grand nombre d'enzymes, soit comme constituant de l'enzyme soit comme cofacteur. Ainsi, il intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques, notamment celles qui impliquent une oxydo-réduction (dans ces réactions, le cuivre permet de lier ou d'activer de l'oxygène moléculaire).



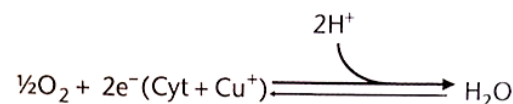
Dans les conditions physiologiques, le cuivre n'agit jamais à l'état d'ion libre dans l'organisme :

- il est intégré dans la structure moléculaire d'enzymes, les cupro-enzymes. Dans ces complexes, la liaison cuivre-enzyme est très forte et stable, le cuivre ne peut être substitué par aucun autre cation métallique ;
- il est lié, seulement par ses liaisons de valence, à la partie protéique d'enzymes. Dans ce cas, la liaison cuivre-enzyme est plus faible et le cuivre, dissociable de l'enzyme, peut être remplacé par un autre cation. [5], [85]

Les enzymes dépendantes du cuivre sont très nombreuses, les plus importantes dans l'organisme sont :

- la **cytochrome C-oxydase**

Cette enzyme, située dans la membrane interne des mitochondries, est une oxydase de la chaîne respiratoire, réduisant l'oxygène moléculaire en eau. La réaction catalytique est la suivante [3], [5] :



- la **superoxyde dismutase à cuivre et à zinc (Cu/Zn-SOD)**

La Cu/Zn-SOD constitue un des systèmes de défense contre les radicaux libres de l'oxygène, elle a pour rôle d'accélérer la conversion des anions superoxydes en dioxygène et en peroxyde d'hydrogène [Annexe 1].

La réaction catalytique (réaction de dismutation) est la suivante : $2 \text{O}_2^{\cdot -} + 2 \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$

La Cu/Zn-SOD est présente dans toutes les cellules et son activité est particulièrement importante dans les érythrocytes où elle prenait autrefois le nom d'érythrocupréine, dans les cellules hépatiques (hépatocupréine), ou encore dans les cellules cérébrales (cérébrocupréine). [5], [88]

Il existe deux types de Cu/Zn-SOD dans l'organisme :

- la *SOD-1*, intracellulaire, qui se trouve dans le cytoplasme et dans l'espace intermembranaire des mitochondries. Cette enzyme permet de lutter contre la peroxydation des lipides membranaires, phénomène à l'origine de divers troubles dans la cellule (altération de la perméabilité membranaire, perte d'activité de récepteurs, déclenchement de l'apoptose...).

Étant donné que la respiration cellulaire induit la production de protons, il y a une accumulation importante de H^+ dans l'espace intermembranaire mitochondrial. Or, les anions superoxydes $\text{O}_2^{\cdot -}$ entrant dans cet espace vont réagir avec les H^+ pour former des radicaux encore plus réactifs, les radicaux hydroperoxydes HO_2^{\cdot} . Contrairement aux anions superoxydes, moins réactifs, ces HO_2^{\cdot} sont capables d'oxyder les acides gras polyinsaturés de la membrane cellulaire ce qui va altérer son intégrité.

Du fait de la présence de la *SOD-1* dans le cytoplasme et dans l'espace intermembranaire des mitochondries, les $\text{O}_2^{\cdot -}$ entrant dans la cellule seront immédiatement transformés en H_2O_2 et en O_2 , ce qui évite la formation de HO_2^{\cdot} et donc l'oxydation des acides gras polyinsaturés de la membrane cellulaire. [88], [89]



- la *SOD-3*, enzyme extracellulaire, présente principalement dans la matrice extracellulaire des tissus et, en plus faible proportion, dans le plasma, la lymphe et le liquide synovial. Elle permet de protéger les surfaces cellulaires et les protéines de la matrice extracellulaire, notamment le collagène, contre l'attaque radicalaire des anions superoxydes, en convertissant ces derniers en O_2 et H_2O_2 . [88]

- la **lysyl-oxydase** (ou **protéine-6-lysine oxydase**)

Présente dans les tissus conjonctifs, cette enzyme cupro-dépendante intervient, par désamination oxydative de certains résidus lysine, dans la réticulation du collagène et de l'élastine. En effet, comme le montre la figure suivante, cette enzyme assure l'oxydation de résidus lysine et permet, par conséquent, la formation spontanée de ponts covalents entre les molécules de collagène ou d'élastine. [5], [90]

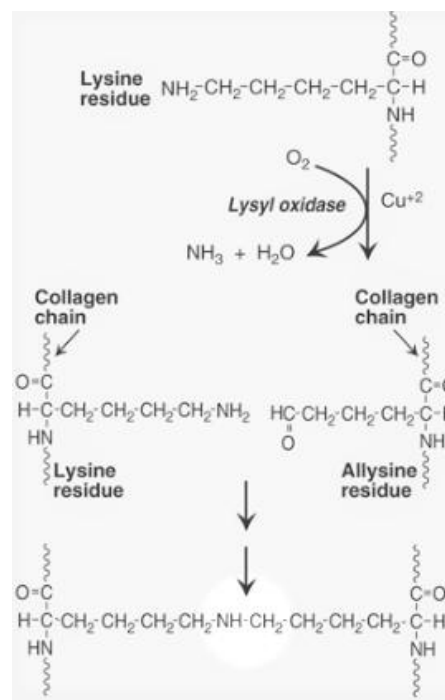


Figure 7 : Mode d'action de la lysyl-oxydase au niveau des fibres de collagène [90]

- la **tyrosinase**

Présente au niveau de la peau et des yeux, la tyrosinase est l'enzyme limitante de la mélanogenèse. Cette enzyme, située dans les mélanosomes des mélanocytes, catalyse les deux premières réactions de la synthèse des mélanines : l'hydroxylation de la tyrosine en dihydroxyphénylalanine (DOPA) et l'oxydation de la DOPA en dopaquinone. [25], [91]

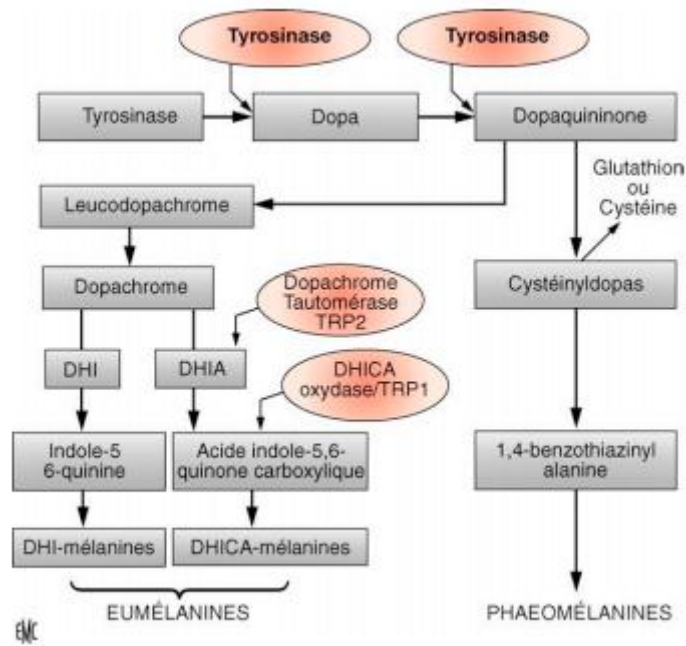


Figure 8 : Voie de synthèse des mélanines [91]

- la **dopamine-β-hydroxylase**

Présente au niveau cérébral, cette enzyme catalyse l'hydroxylation de la dopamine en noradrénaline. [5]

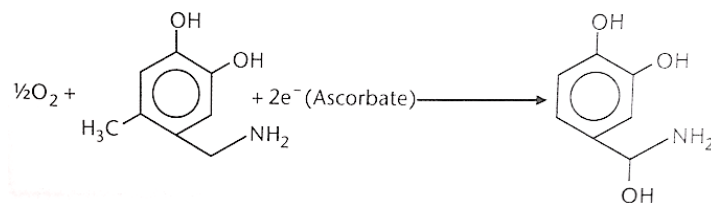


Figure 9 : Réaction catalysée par la dopamine-β-hydroxylase [3]

- la **céruleoplasmine**

Il a été vu précédemment que le cuivre entre dans la composition de la céruleoplasmine, à raison de six atomes au maximum, et que cette glycoprotéine permet son transport dans la circulation sanguine. Cependant, la fonction principale de la céruleoplasmine dans l'organisme est une activité ferroxidasique, ce qui explique qu'elle soit aussi appelée ferroxidase (ou ferroxidase). Cette enzyme est chargée d'oxyder le fer ferreux Fe^{2+} en fer ferrique Fe^{3+} , cette étape étant indispensable pour la liaison du fer à la transferrine. [63], [83]



IV.2.2. Rôle physiologique

Le rôle physiologique du cuivre découle implicitement des systèmes enzymatiques cupro-dépendants cités précédemment. Ainsi, le cuivre intervient dans :

- la **respiration cellulaire** et, par conséquent, dans la libération de l'énergie nécessaire au développement et à l'activité des cellules. Ce rôle est expliqué par la présence de cuivre dans la structure moléculaire de la cytochrome C-oxydase [83] ;
- les **mécanismes de défense anti-radicalaire** de l'organisme et dans la **lutte contre le phénomène de peroxydation lipidique**, comme constituant de la superoxyde dismutase à cuivre et à zinc [Cu/Zn-SOD] ;
- la **synthèse de l'élastine et du collagène** du fait de son rôle de cofacteur de la lysyl-oxydase dans les tissus conjonctifs. Plus précisément, le cuivre permet, par cette fonction de biocatalyseur, l'oxydation de certains résidus lysine des molécules de collagène et d'élastine, étape préalable à la formation des ponts covalents entre les molécules de collagène (cette étape d'assemblage permet de donner de la résistance mécanique aux fibres de collagène) et des ponts entre les molécules d'élastine (l'assemblage formant un réseau élastique et souple). Ainsi, il assure la résistance et la souplesse des tissus conjonctifs de l'organisme, notamment des artères, du cartilage osseux ou encore du derme [5], [92] ;
- la **pigmentation** puisqu'il est nécessaire à l'activité de la tyrosinase. Par l'intermédiaire de cette enzyme, le cuivre intervient dans la synthèse de mélanines dans les mélanocytes uvéaux et cutanés, il joue donc un rôle essentiel dans la pigmentation de la peau et des yeux [25], [91] ;
- la **synthèse de neurotransmetteurs du système nerveux sympathique** en raison de son rôle de cofacteur de la dopamine- β -hydroxylase. En effet, cette enzyme est indispensable dans la biosynthèse de deux catécholamines : la noradrénaline (elle convertit la dopamine en noradrénaline) et l'adrénaline (la noradrénaline étant le précurseur de synthèse de l'adrénaline) [5] ;
- le **métabolisme du fer** et, indirectement, dans l'**érythropoïèse** comme constituant de la céruloplasmine. Pour rappel, cette enzyme à activité ferroxidasique a pour fonction d'oxyder le fer ferreux Fe^{2+} en fer ferrique Fe^{3+} . Cette réaction d'oxydation étant indispensable pour la liaison du fer à la transferrine (protéine de transport plasmatique), la céruloplasmine est donc indispensable au transport du fer dans l'organisme.

Afin de comprendre l'importance de la céruloplasmine, et par conséquent du cuivre, dans le métabolisme du fer, il est nécessaire d'en développer deux étapes.



- Recyclage du fer dans l'organisme

La majeure partie du fer recyclé est produite lors de la dégradation des érythrocytes. Ce recyclage a lieu principalement dans la rate et, dans une moindre proportion, dans le foie et la moelle osseuse.

Au bout de 120 jours de vie environ, les érythrocytes sont phagocytés par les macrophages du système réticulo-endothélial de la rate (appelés cellules de Kupfer), du foie et de la moelle osseuse. La dégradation des érythrocytes par ces macrophages conduit à une libération du fer, sous forme de fer ferreux Fe^{2+} . De nouveau disponible, ce fer recyclé va avoir deux devenir : soit il est stocké sous forme de ferritine dans les macrophages, soit il est réintroduit dans le plasma par la ferroportine (protéine de transport membranaire) pour être réutilisé, notamment lors de l'érythropoïèse. Dans le plasma, il sera pris en charge par la transferrine qui assurera son transport jusqu'à son site d'utilisation.

Or, la transferrine ne peut pas lier le fer ferreux Fe^{2+} , l'association du fer à la transferrine étant possible uniquement s'il est sous forme ferrique Fe^{3+} . Cette association, au sortir des macrophages, nécessite donc que le fer ferreux soit oxydé en fer ferrique et c'est à ce niveau qu'intervient la céruloplasmine. En effet, présente dans le plasma, cette enzyme cupro-dépendante va permettre l'oxydation du Fe^{2+} en Fe^{3+} . Après intervention de la céruloplasmine, le fer plasmatique, alors sous forme ferrique, va pouvoir être pris en charge par la transferrine. [5], [93], [94]

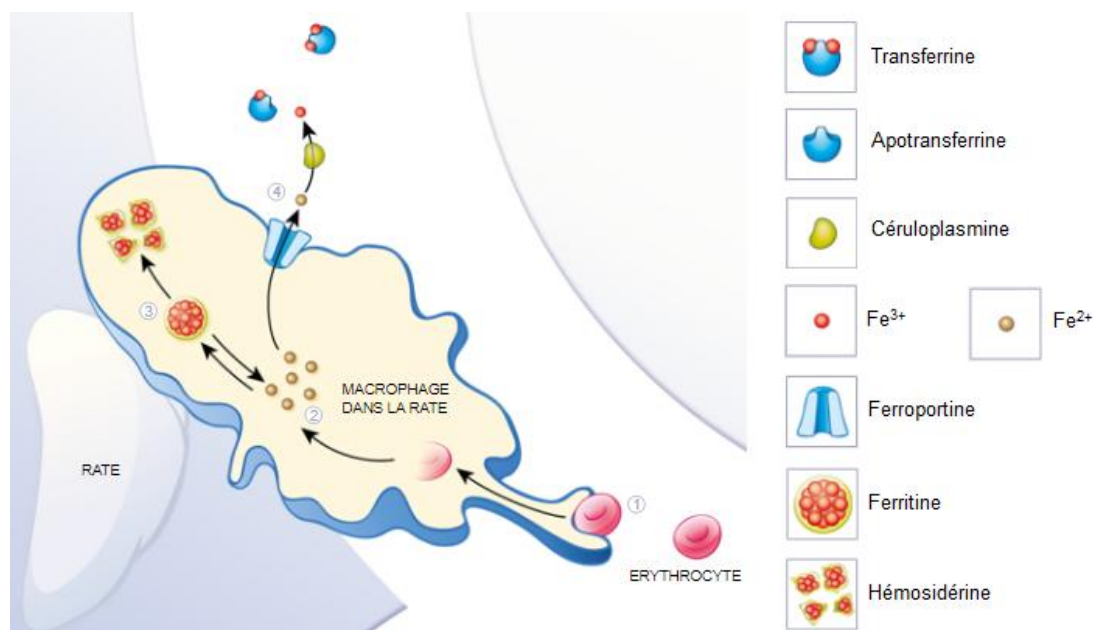


Figure 10 : Recyclage du fer par un macrophage de la rate [95]

- Stockage du fer dans l'organisme

Le stockage du fer s'effectue principalement dans le foie, une partie du fer étant également stockée dans les macrophages de la moelle osseuse et de la rate. Le foie joue donc un rôle central dans le métabolisme du fer.

Dans le foie, le fer est stocké sous forme de ferritine dans les hépatocytes et dans les cellules de Kupffer (macrophages réticulo-endothéliaux). Ces dernières ont une double fonction : d'une part, elles assurent le recyclage du fer par phagocytose des érythrocytes sénescents et, d'autre part, elles permettent de stocker le fer excédentaire plasmatique sous forme de ferritine. En effet, la transferrine chargée de fer ferrique Fe^{3+} rejoint le foie et se fixe sur les récepteurs TfR de ces macrophages et des hépatocytes. Il s'en suit une internalisation du complexe transferrine ferrique/récepteur de la transferrine (TfR) par endocytose, le fer ferrique va être réduit en fer ferreux puis libéré à l'intérieur des cellules de Kupffer et des hépatocytes. À l'intérieur de ces cellules, le fer sera orienté vers la ferritine qui va assurer son stockage. [93], [95]

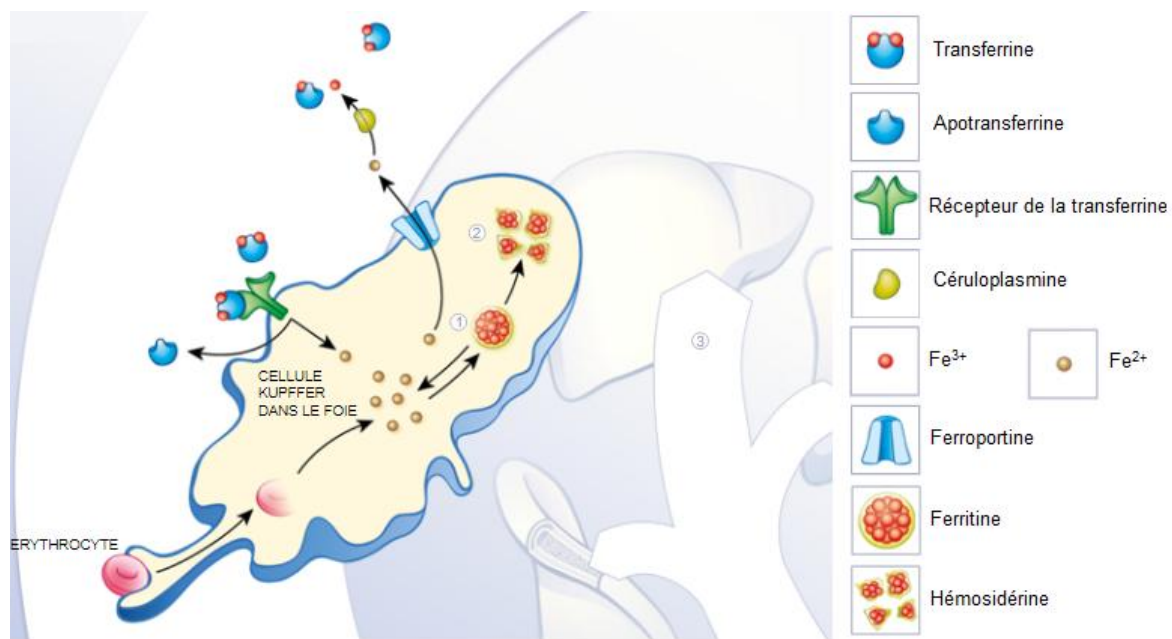


Figure 11 : Recyclage et stockage du fer dans une cellule de Kupffer [95]

La céruloplasmine n'intervient pas dans le stockage du fer, mais elle jouera un rôle essentiel lors de la mobilisation de ces réserves. En réponse à une diminution du fer plasmatique, le fer stocké va être libéré de la ferritine sous forme de fer ferreux puis il va sortir de sa cellule de stockage grâce la ferroportine membranaire. Une fois dans le plasma, il a besoin d'être oxydé en fer ferrique pour être lié et transporté par la transferrine et cette réaction d'oxydation sera assurée par la céruloplasmine.

Le cuivre, par l'intermédiaire de cette enzyme, joue donc un rôle indispensable dans le métabolisme du fer. En cas de carence profonde en cuivre ou en cas de déficit en céruloplasmine, la réaction d'oxydation du Fe^{2+} et Fe^{3+} ne pourra plus être catalysée et le fer ferreux, ne pouvant pas être pris en charge par la transferrine, s'accumulera dans le plasma et pourra être à l'origine de troubles dans l'organisme.



IV.3. Besoins, apports recommandés et principales sources d'apport

Le corps humain d'un adulte contient en moyenne 100 milligrammes de cuivre, cette teneur corporelle pouvant varier entre 75 et 150 mg selon les sujets. Le cuivre n'est pas réparti de façon uniforme dans l'organisme : 40% sont situés dans le squelette, 24% dans les muscles, 9% dans le foie (organe principal de l'homéostasie du cuivre) et 6% dans le cerveau. [3], [29]

Chez l'adulte, les pertes de cuivre sont estimées entre 400 et 500 microgrammes par jour : la majorité du cuivre est éliminée dans les sécrétions biliaires puis dans les selles, à raison de 300 à 400 µg/j, et une plus faible partie est perdue dans la sueur (50 à 100 µg/j) et dans les urines (25 à 50 µg/j). Ces pertes obligatoires de cuivre doivent être compensées par un apport alimentaire adéquat et le calcul du besoin nutritionnel moyen (BNM) nécessaire pour cette compensation des pertes tient compte du taux d'absorption du cuivre. Par exemple, le BNM se situe entre 1,35 et 1,65 mg/j chez l'adulte (20-25 µg/kg/j), si le coefficient d'absorption est de 30%. Étant donné qu'ils sont plus élevés que les besoins, les apports nutritionnels conseillés pour l'adulte sont estimés entre 1,5 et 2 milligrammes de cuivre par jour.

Les besoins en cuivre sont augmentés au cours de la grossesse puisque, en plus de ses propres besoins, la femme enceinte doit fournir le cuivre nécessaire au développement de son fœtus. Par exemple, durant le dernier trimestre de grossesse, 200 µg de cuivre maternel sont délivrés quotidiennement au fœtus. Il est donc nécessaire d'augmenter l'apport quotidien de cuivre d'environ 0,5 milligrammes par jour chez la femme enceinte (soit un ANC en cuivre de 2 mg/j). Il en est de même chez la femme allaitante puisque le lait maternel apporte au nourrisson entre 100 et 300 µg de cuivre par jour.

Durant l'enfance et l'adolescence, les besoins en cuivre sont considérables en raison de la croissance et du développement de l'organisme. Par exemple, chez le nourrisson et l'enfant de moins de 3 ans, le besoin nutritionnel moyen est de l'ordre de 40 à 80 µg/kg/j, bien au dessus de celui de l'adulte. Les apports nutritionnels conseillés en cuivre chez l'enfant et l'adolescent sont retrouvés dans le tableau suivant. [4]

Tableau 13 : Apports nutritionnels conseillés en cuivre ($\text{mg}\cdot\text{j}^{-1}$) selon l'âge et le sexe [4]

0 – 6 mois	0,4 – 0,7
7 – 12 mois	0,4 – 0,7
1 – 3 ans	0,8
4 – 6 ans	1,1
7 – 9 ans	1,2
10 – 20 ans	1,5
Femmes adultes 20 – 55 ans	1,5
Hommes adultes 20 – 55 ans	2,0
Femmes enceintes	2,0
Femmes allaitantes	2,0
Personnes > 55 ans	1,5



La teneur en cuivre est très variable selon les aliments. Les principales sources d'apport en cuivre sont le foie (notamment de veau, d'agneau et de génisse), le cacao, le crabe, les escargots et les fruits secs oléagineux [Annexe 5].

IV.4. Anomalies du métabolisme du cuivre

Étant donné que le cuivre est indispensable à l'activité de nombreuses enzymes impliquées dans divers processus métaboliques, des carences ou des surcharges en cuivre, qu'elles soient héréditaires ou acquises, sont potentiellement délétères pour l'organisme et peuvent causer des lésions cellulaires dans différents organes à l'origine de troubles cliniques variés.

IV.4.1. Carences en cuivre

IV.4.1.1 La maladie de Menkès

La maladie de Menkès est une maladie congénitale, liée au sexe, qui se caractérise par un déficit général en cuivre par défaut d'absorption intestinale. Elle a été individualisée en 1962 par le docteur John H. Menkès, neurologue pédiatrique américain, comme le syndrome des cheveux en vrille (« Kinky hair syndrome »). [5], [86]

Il s'agit d'une maladie génétique, de transmission récessive liée à l'X, qui est due à des mutations du gène ATP7A, gène localisé sur le chromosome X au locus Xq 13.3 et codant pour une protéine de transport du cuivre, l'ATP7A ou protéine de Menkès. Plus de 160 mutations de ce gène ont été décrites, il peut s'agir d'insertions, de délétions, de modifications d'un seul nucléotide ou d'anomalies d'épissage. Cette maladie est rare, son incidence est estimée à 1 naissance pour 250 000 naissances chez les européens. [86]

Pour rappel, la protéine ATP7A intervient à différents niveaux dans le métabolisme du cuivre :

- elle participe à l'absorption intestinale du cuivre en assurant son passage du cytosol de l'entérocyte vers la circulation sanguine ;
- dans toutes les cellules de l'organisme (hormis celles du foie), l'ATP7A assure le transport du cuivre au niveau de l'appareil de Golgi et permet ainsi son incorporation dans les enzymes cupro-dépendantes. Elle assure également l'élimination du cuivre excédentaire intracellulaire.

Dans la maladie de Menkès, du fait de mutations du gène ATP7A, cette protéine présente une activité très diminuée voire complètement absente. Il en résulte un déficit général en cuivre dans l'organisme, les ions cuivriques du bol alimentaire restant bloqués dans les entérocytes, et une perte de fonction des enzymes cupro-dépendantes (cytochrome C-oxydase, lysyl oxydase, tyrosinase...) puisque ces enzymes ne sont plus approvisionnées en cuivre par l'ATP7A. [63], [86], [96]

La maladie de Menkès se manifeste souvent par un retard de croissance intra-utérin, qui persiste après la naissance. Cependant, ce retard de croissance n'est pas constant, les nouveau-nés, à la naissance, peuvent apparaître en bonne santé et se développer normalement durant les six à huit premières semaines de vie, les premiers signes cliniques apparaissant généralement vers le deuxième mois.

La forme classique, ou forme sévère, de la maladie de Menkès se manifeste cliniquement par :

- des troubles neurologiques avec une hypotonie axiale et une spasticité, un retard mental sévère, une hypothermie, des convulsions partielles et généralisées, des difficultés dans l'alimentation. Ces troubles sont liés à une dégénérescence cérébrale et cérébelleuse ;
- un retard de croissance ;
- une peau sèche, épaisse et pâle ;
- une dysmorphie craniofaciale avec affaissement des joues par hypotonie donnant un aspect joufflu au visage ;
- un aspect remarquable des cheveux, des cils et des sourcils : ils sont clairsemés, hypopigmentés, ternes, raides et ont tendance à se casser. Au microscope optique, il pourra être retrouvé sur certains cheveux un pili torti, c'est-à-dire une torsion axiale de 180° du cheveu sur lui-même, mais ce signe clinique n'est pas constant ni spécifique de cette maladie.



Figure 12 : Dysmorphie craniofaciale et aspect remarquable des cheveux chez un nouveau-né atteint d'une forme sévère de maladie de Menkès [96]



Figure 13 : Pili torti observé en microscopie optique sur les cheveux d'un nouveau-né atteint d'une forme sévère de maladie de Menkès [96]

Biologiquement, le cuivre sérique, la céruloplasmine et les catécholamines sont abaissés.

Radiologiquement, il peut être retrouvé une ostéoporose des os longs et la présence d'éperons métaphysaires. Les vaisseaux sanguins apparaissent tortueux et allongés avec une lumière irrégulière (en raison d'un développement anormal de la lamina élastique et d'un épaississement de l'intima). Par conséquent, des anévrysmes peuvent se former et se compliquer d'hémorragies, notamment sous-durales et intracérébrales.

La détérioration neurologique est progressive et l'évolution est fatale dans les premières années de vie, le plus souvent avant trois ans. [63], [86], [96], [97]

Il existe une forme moins sévère, dite forme modérée, de cette maladie. Les enfants présentant cette forme ont des troubles neurologiques moins profonds et une espérance de vie plus longue. [86]

Le traitement de la maladie de Menkès consiste à administrer, par voie parentérale, du cuivre sous forme de cuivre-histidine. S'il est instauré précocement (avant l'apparition des convulsions et de la détérioration neurologique), ce traitement peut limiter le développement des troubles neurologiques et prolonger la survie de l'enfant. [86], [97]



IV.4.1.2 La carence acquise en cuivre

La carence acquise en cuivre est relativement rare, les principales étiologies sont :

- une alimentation entérale ou parentérale prolongée ;
- une malabsorption, qui peut être liée à une chirurgie digestive antérieure (gastrectomie, résection de l'intestin grêle, by-pass...) ou à une pathologie digestive (maladie coéliqua, maladie inflammatoire digestive...) ;
- une origine médicamenteuse : une carence en cuivre peut s'observer à la suite d'un traitement prolongé par des sels de zinc, le zinc perturbant l'absorption de cuivre. [63], [98]

Toutefois, un déficit d'apport en cuivre pourrait aussi en être la cause et les personnes âgées constituent le groupe de population le plus à risque de carence dans ce contexte, en raison d'une fréquente sous-alimentation. Chez le nourrisson né à terme et l'enfant, les carences sont exceptionnelles malgré un besoin augmenté en cuivre en raison de la croissance de l'organisme. Le prématuré est particulièrement à risque de carence puisque le transfert materno-fœtal du cuivre et son stockage intra-hépatique chez le fœtus s'effectue essentiellement au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse.

Cliniquement, la carence acquise en cuivre se manifeste par des troubles neurologiques : troubles sensitifs parfois profonds et spasticité pyramidale d'installation progressive à l'origine de troubles de la marche. Une amyotrophie, un déficit moteur, des crampes et des fasciculations peuvent également être décrits, et ils sont le signe d'atteintes du motoneurone périphérique. [63]

Au niveau biologique, la cuprémie et le taux de céruloplasmine sont effondrés. Des troubles hématologiques sont parfois observés, principalement une anémie (qui peut être normo, micro ou macrocytaire) et une leucopénie. Des cas de thrombopénies ont également été décrits, mais cette manifestation est rare et souvent modérée. Seul le mécanisme de l'anémie est bien connu : étant donné que la céruloplasmine est déficiente, le fer ferreux ne peut pas être oxydé en fer ferrique dans le plasma, il ne pourra donc pas être pris en charge et transporté par la transferrine jusqu'aux érythroblastes médullaires. Il en résulte un défaut de production de l'hème et, par conséquent, de l'hémoglobine à l'origine d'une anémie.

Le traitement repose sur l'administration de cuivre, *per os* ou par voie parentérale, jusqu'à normalisation de la cuprémie. Ce traitement a permis, chez certains patients, de stabiliser les symptômes neurologiques et d'arrêter le processus évolutif. [63], [98]

IV.4.2. Surcharges en cuivre

IV.4.2.1 La maladie de Wilson

La maladie de Wilson, ou dégénérescence hépato-lenticulaire, se caractérise par une accumulation toxique de cuivre dans l'organisme par défaut d'excrétion biliaire. Elle a été décrite par le docteur Samuel Alexander Kinner Wilson, neurologue britannique, en 1912.



Il s'agit d'une maladie génétique, de transmission autosomique récessive, qui est due à des mutations du gène ATP7B, gène porté par le chromosome 13 et codant pour l'ATP7B ou protéine de Wilson. Cette maladie est rare, son incidence en France est comprise entre 1/30 000 et 1/100 000 nouveaux cas par an. [86], [97]

Précédemment, dans la partie concernant le métabolisme du cuivre, deux rôles de la protéine ATP7B ont été mis en évidence : d'une part, elle assure le passage du cuivre dans l'appareil de Golgi pour permettre son incorporation dans l'apocéruloplasmine et d'autre part, en cas d'excès de cuivre dans l'hépatocyte, elle permet l'élimination de cet excédent dans la bile.

Dans la maladie de Wilson, du fait de mutations du gène ATP7B, le déficit fonctionnel en ATP7B provoque une diminution de la concentration sérique en céruloplasmine et une incapacité d'évacuation du cuivre hépatique vers la bile. Il en résulte une accumulation progressive de cuivre dans le foie, ce cuivre étant lié à la métallothionéine et sous forme libre, et, à terme, une libération du cuivre sous forme libre dans le plasma. Malgré une augmentation de l'élimination du cuivre par voie urinaire, le cuivre libre plasmatique va rejoindre l'ensemble des organes où il va s'accumuler et provoquer des dommages oxydatifs. [63], [97]

Au départ, la toxicose cuprique est asymptomatique, elle s'installe et se poursuit de façon insidieuse dans l'organisme, jusqu'à la survenue des premiers signes cliniques. Les symptômes apparaissent rarement avant l'âge de 3 ans et la majorité des sujets décrivent les premiers signes entre 5 et 35 ans. Cependant, les manifestations peuvent se déclarer à un âge plus avancé, des formes tardives ayant été décrites après 60 ans. [86], [97]

Les manifestations de la maladie de Wilson sont très polymorphes. Le plus souvent, cette maladie se manifeste initialement par des troubles hépatiques. L'atteinte hépatique est variable : cirrhose progressive, hépatite chronique active avec élévation modérée des transaminases sériques ou encore hépatite aiguë, parfois fulminante. Plus tardivement, des symptômes neurologiques peuvent venir s'ajouter : tremblements, ataxie, rigidité, dyskinésie, dysarthrie, dystonie, troubles de l'écriture ou encore convulsions. Au cours de l'évolution de la maladie, les sujets décrivent fréquemment des troubles psychiatriques (déclin cognitif, troubles du comportement, anxiété, syndrome dépressif voire psychose). À ce tableau clinique, d'autres symptômes peuvent également être associés :

- une anémie hémolytique ;
- des manifestations rénales : anomalies tubulaires, lithiases, diminution de la filtration glomérulaire ;
- des troubles cardiaques : cardiomyopathies, arythmies, troubles de la conduction ;
- des atteintes osseuses : ostéomalacie, ostéoporose, arthropathies ;
- des manifestations endocriniennes : aménorrhée, avortement spontané, retard de puberté, gynécomastie.

L'anneau de Kayser-Fleischer est un signe caractéristique de la maladie de Wilson. Il s'agit d'un anneau de couleur grise ou dorée, situé en périphérie de la cornée, correspondant à l'accumulation de cuivre au niveau oculaire et qui est visualisé à l'aide d'une lampe à fente. Il est rencontré dans 80% des cas, dans la quasi-totalité des formes neurologiques et de façon moins constante dans les formes hépatiques. [63], [86], [97]



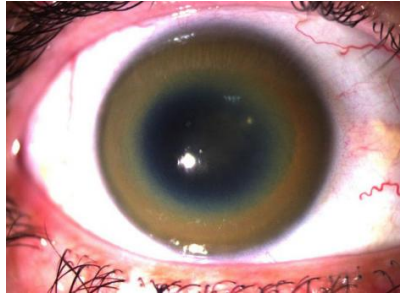


Figure 14 : Photo à la lampe à fente de l'œil droit d'un patient atteint de la maladie de Wilson, montrant un anneau de Kayser-Fleischer [99]

Sur le plan biologique, la maladie de Wilson se caractérise par :

- une baisse de la céruloplasmine sérique (0 à 0,20 g/L) et donc, une diminution du cuivre sérique total ($< 11 \mu\text{mol/L}$) ;
- une élévation de cuivre libre sérique ainsi qu'une augmentation du cuivre urinaire ($> 1,6 \mu\text{mol}/24$ heures) ;
- une augmentation des transaminases sériques, signant la cytolyse hépatique. [86], [97]

Le traitement de la maladie de Wilson dépend de la symptomatologie. Dans tous les cas, un régime pauvre en cuivre est obligatoire, les aliments riches en cuivre (foie, cacao, fruits secs oléagineux...) doivent être consommés avec modération.

La prise en charge médicamenteuse des formes symptomatiques repose sur l'administration, le plus précocement possible, d'un agent chélateur du cuivre, associé ou non à un sel de zinc.

Il existe deux chélateurs du cuivre, la D-pénicillamine et la trientine, mais seule la D-pénicillamine (TROLOVOL[®]) a obtenu une AMM en France. Ce médicament, utilisé en première intention dans les formes symptomatiques de la maladie de Wilson, fixe le cuivre sérique et le complexe cuivre-pénicillamine est ensuite éliminé dans les urines.

Parmi les sels de zinc, seul l'acétate de zinc dihydraté (WILZIN[®]) a obtenu une AMM en France. En raison de son long délai d'action, il n'est pas recommandé comme traitement initial dans les formes symptomatiques, son utilisation sera le plus souvent envisagée en relais de la D-pénicillamine, lorsque les concentrations en cuivre sont en dessous du seuil toxique et que le patient est stabilisé d'un point de vue clinique. Néanmoins, son administration, en association à la D-pénicillamine, est possible comme traitement initial, notamment dans les formes neurologiques. Son mécanisme d'action est fondé sur la compétition entre cuivre et zinc lors de l'absorption intestinale. Le zinc intervient dans la synthèse des métallothionéines intestinales (l'augmentation du zinc disponible induit la synthèse de thionéines et conduit à la formation de métallothionéines). Ainsi, s'il est administré en grande quantité, il va être responsable d'une importante biosynthèse de métallothionéines intestinales. Ayant une plus grande affinité pour le cuivre que pour le zinc, ces métallothionéines vont fixer le cuivre, rendant alors impossible son absorption intestinale. Par la suite, le cuivre sera éliminé par voie fécale, lors de la desquamation des cellules intestinales.



Les formes présymptomatiques ou paucisymptomatiques sont prises en charge uniquement par l'administration d'acétate de zinc dihydraté. [29], [86], [97]

Enfin, la transplantation hépatique constitue le traitement des formes fulminantes hépatiques. Elle sera également envisagée en cas d'insuffisance hépatique sévère ne répondant pas au traitement chélateur, lors de la décompensation hépatique pouvant survenir à l'arrêt de la D-pénicillamine et dans certaines formes neurologiques résistantes au traitement. [86]

IV.4.2.2 La surcharge acquise en cuivre

Il convient de distinguer deux types de toxicose cuprique acquise : l'intoxication aiguë et la toxicose cuprique chronique.

L'intoxication aiguë est rare, elle résulte le plus souvent d'accidents ou de tentatives de suicide par ingestion de sels de cuivre. Cette ingestion accidentelle ou suicidaire peut provoquer :

- une action émétique quasi-immédiate (vomissements vert bleuâtres) ;
- un syndrome dysentérique, par toxicité directe du cuivre sur la muqueuse digestive, avec goût métallique dans la bouche, douleurs abdominales et diarrhées verdâtres ;
- parfois des hémorragies digestives, avec hématomèse ou méléna, à l'origine de troubles hydro-électrolytiques voire d'hypovolémie et d'insuffisance rénale aiguë.

En cas d'intoxication massive, une anémie hémolytique aiguë, une cytolysé hépatique et une atteinte tubulaire rénale (nécrose aiguë des tubules proximaux) peuvent également être observées.

La prise en charge de l'intoxication aiguë repose sur trois axes :

- un traitement symptomatique qui est administré pour prendre en charge les désordres hydro-électrolytiques et les troubles digestifs ;
- un traitement épurateur, qui est réalisé à l'aide d'émétisants ou par lavage gastrique, dans le cas où le patient ne présente pas de vomissements spontanés ;
- un traitement spécifique, qui repose sur l'administration d'un agent chélateur dans le but d'augmenter l'excrétion urinaire du cuivre. La D-pénicillamine (TROLOVOL[®]) constitue le chélateur de première intention, elle est administrée par voie orale, à forte dose. Si la voie *per os* n'est pas possible à cause des troubles digestifs, le dimercaprol (BAL[®]) est administré par voie intramusculaire. [5], [100]

La toxicité aiguë du cuivre s'observe également à la suite d'inhalation de poussières renfermant des particules de cuivre, dans le cadre d'une exposition professionnelle. Cette inhalation provoque la « fièvre des fondeurs » (ou fièvre des métaux) qui se manifeste, quelques heures après le début de l'exposition, par une irritation des voies aériennes supérieures avec ulcération nasale, une hyperthermie avec frisson et hypersudation, un goût métallique dans la bouche, des céphalées, des myalgies et arthralgies, et possiblement des nausées et des douleurs abdominales. Les symptômes sont transitoires, ils ne durent généralement que 1 à 2 jours et ne nécessitent aucun traitement. [5]



La toxicose cuprique chronique est rencontrée principalement en cas d'exposition professionnelle à long terme, à la suite d'une exposition répétée au cuivre, que ce soit par inhalation de poussières ou de fumées ou par contact direct avec des particules de cuivre métal ou avec des sels de cuivre.

Le cuivre métal est utilisé dans la chaudronnerie (chaudières, récipients industriels et ménagers...) et la plomberie, dans l'industrie automobile et l'industrie électrique et il est le composant de nombreux alliages (bronze, laiton...). De leur côté, les sels de cuivre sont utilisés dans l'industrie (comme pigments de peintures et vernis, mordants des textiles, stabilisants chimiques, agents de tannage du cuir, réactifs chimiques de laboratoire...), dans l'agriculture (comme insecticides, antifongiques, algicides...) et dans le domaine pharmaceutique (comme antiseptiques à usage externe et facteurs nutritifs pour animaux). [5], [29]

Les manifestations de la toxicité chronique du cuivre sont :

- des effets locaux et cutanés : teinte verdâtre des cheveux, des dents, des gencives et de la peau, conjonctivite et œdème des paupières, congestion nasale avec ulcération de la cloison nasale, dermatite d'irritation et parfois eczéma par contact avec les poussières ;
- des atteintes pulmonaires : irritation pulmonaire par le sulfate de cuivre, fibrose granulomateuse et augmentation de la fréquence des cancers broncho-pulmonaires chez les viticulteurs utilisant de la bouillie bordelaise, chez les mineurs et les raffineurs du cuivre ;
- des troubles hépatiques : fibrose, cirrhose micronodulaire et hépatomégalie par accumulation de cuivre ;
- au niveau sanguin, une augmentation de la cuprémie et de la céruloplasminémie.

Cette accumulation progressive de cuivre dans l'organisme, à l'origine de ces manifestations, doit être prise en charge médicalement et le traitement le plus efficace correspond à l'administration, par voie orale, de D-pénicillamine. [5], [37]

Afin de limiter l'exposition professionnelle, des mesures préventives doivent être mises en place sur le lieu de travail : mesures techniques collectives (ventilation des locaux, systèmes d'aspiration de poussières et fumées...) et individuelles (port de gants, d'un masque...). Par ailleurs, la prévention repose également sur une surveillance périodique de l'état de santé des travailleurs exposés et sur une surveillance de l'environnement, les valeurs limites d'exposition professionnelle du cuivre étant :

- cuivre (fumées) : VLEP-8h = $0,2 \text{ mg.m}^{-3}$;
- cuivre (poussières) : VLEP-8h = 1 mg.m^{-3} et VLCT = 2 mg.m^{-3} . [36]



IV.5. Cuivre et stress oxydant

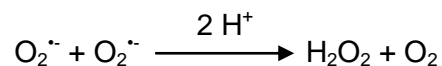
Pour rappel, le stress oxydant est une situation où les cellules ne contrôlent plus la présence excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et ces radicaux oxygénés toxiques peuvent être à l'origine de divers dommages oxydatifs au niveau cellulaire.

Le métabolisme normal de la cellule est générateur, à dose raisonnable, d'espèces réactives de l'oxygène et l'organisme est équipé de systèmes antioxydants élaborés qui permettent de neutraliser ces ERO et d'éviter leurs dommages oxydatifs. Dans les conditions physiologiques, la balance entre les systèmes pro et antioxydants est donc en équilibre. Toutefois, en raison différentes situations environnementales (soleil, pollution atmosphérique...) et pathologiques (inflammation, infection...) ainsi que certaines habitudes de vie (tabac, alcool, alimentation riche en acides gras...) souvent combinées, un excès de radicaux libres peut s'accumuler dans l'organisme. Par conséquent, l'équilibre entre systèmes pro et antioxydants est rompu en faveur de l'état pro-oxydant, les cellules se retrouvent dans un état de stress oxydatif. [28]

Le rôle protecteur du cuivre contre le stress oxydant a été précédemment évoqué et repose sur le fait que le cuivre est nécessaire à l'activité de la superoxyde dismutase à cuivre et à zinc. Ce rôle sera expliqué plus en détails dans une première partie. Néanmoins, il sera vu, dans une seconde partie, que le cuivre, s'il est présent à forte concentration, peut jouer un rôle paradoxal dans l'organisme en étant inducteur du stress oxydant.

IV.5.1. Le cuivre dans la lutte contre le stress oxydant

Il a été vu précédemment que le cuivre entre dans la composition de la superoxyde-dismutase à cuivre et à zinc (Cu/Zn-SOD) et que cette enzyme constitue un des systèmes de défense contre les radicaux libres de l'oxygène puisqu'elle accélère la dismutation des anions superoxydes selon la réaction suivante :



Les anions superoxydes sont des radicaux libres de l'oxygène formés au cours du métabolisme normal de la cellule. Voici quelques exemples de sources cellulaires d'anions superoxydes :

- la mitochondrie est le site majeur de production d'anions superoxydes. En effet, dans les cellules non phagocytaires, 80% de l'anion superoxyde provient du fonctionnement de la chaîne respiratoire.

L'énergie métabolique résultant de la dégradation oxydative des glucides, lipides et protéines est utilisée pour la formation de coenzymes réduits, NADH, H⁺ et FADH₂. Ces deux coenzymes sont des donneurs d'électrons à la chaîne respiratoire mitochondriale, chaîne de transport des électrons qui aboutit à la libération d'énergie sous forme d'ATP. Ainsi, les électrons sont transférés le long de cette chaîne respiratoire au cours de réactions d'oxydoréduction jusqu'à l'accepteur final, l'oxygène, qui est alors réduit en H₂O. Or, au cours de ce transfert et compte tenu de l'intense activité de la chaîne respiratoire, il peut y avoir des fuites d'électrons et production d'anions superoxydes par le complexe I et le coenzyme Q. Cette production, qui s'effectue dans les conditions physiologiques, reste faible mais elle

peut s'amplifier lorsque la respiration devient plus intense (effort physique, hyperoxie...) ou lorsque des désordres inflammatoires apparaissent par exemple [89], [101] ;

- la NAD(P)H oxydase, complexe enzymatique membranaire présent dans toutes les cellules et qui catalyse la réaction suivante : $\text{NAD(P)H} + 2 \text{O}_2 \rightarrow \text{NAD(P)}^+ + \text{H}^+ + 2 \text{O}_2^-$. Le NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) et le NADP (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) sont deux cofacteurs intervenant dans de nombreuses réactions d'oxydoréduction du métabolisme cellulaire, en agissant comme transporteurs d'électrons [89], [102] ;
- la xanthine oxydase, enzyme intervenant dans le métabolisme des purines qui catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine selon la réaction suivante : $\text{hypoxanthine} + \text{O}_2 \rightarrow \text{xanthine} + \text{O}_2^-$. [103]

À côté de cette production physiologique, les anions superoxydes peuvent également être produits au cours de processus pathologiques, pouvant conduire les cellules de l'organisme dans un état de stress oxydatif. Par exemple, un site inflammatoire ou encore un site infectieux dans l'organisme est une source considérable d'anions superoxydes. En effet, en réponse à l'inflammation ou à la pénétration d'un agent pathogène dans l'organisme, les cellules phagocytaires activées vont être le siège d'un phénomène appelé explosion oxydative, phénomène reposant sur l'activation de la NADPH oxydase. Cette enzyme utilise l'oxygène moléculaire pour produire de grandes quantités d'anions superoxydes au niveau de la membrane cellulaire. La NADPH oxydase des cellules phagocytaires est capitale dans la lutte anti-infectieuse, elle constitue un des éléments clés du mécanisme de défense du système immunitaire innée, puisque ce mécanisme de production d'anions superoxydes, lorsqu'il est contrôlé, intervient dans la phagocytose des bactéries et des corps étrangers. [102]

Les anions superoxydes ne sont pas des radicaux libres très réactifs, ils ne réagissent pas avec les acides nucléiques, les protéines et leurs acides aminés, les lipides et les acides gras insaturés de l'organisme. Néanmoins, ils constituent des précurseurs d'autres espèces plus réactives, espèces secondaires qui, elles, peuvent causer des dommages dans l'organisme. Ces espèces secondaires correspondent notamment au peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , au radical hydroxyle HO^\bullet , au peroxyde nitrite ONOO^- , ces deux derniers étant extrêmement réactifs avec la plupart des molécules des tissus vivants. Par exemple, dans la mitochondrie, les anions superoxydes produits lors du fonctionnement de la chaîne respiratoire vont être métabolisés par la superoxyde dismutase à manganèse (SOD-2 ou Mn-SOD) en peroxyde d'hydrogène. Ce dernier va avoir divers devenir dans la mitochondrie :

- il peut être neutralisé en H_2O par la glutathion peroxydase (GPx1) en présence de glutathion réduit (GSH) ;
- il peut se transformer en radical hydroxyle HO^\bullet au cours de la réaction de Fenton, en présence de Fe^{2+} . Très réactif, le radical hydroxyle est néfaste dans la mitochondrie puisqu'il peut oxyder les protéines et l'ADN mitochondriale et induire la peroxydation lipidique ;
- il peut quitter la mitochondrie puis diffuser dans le cytoplasme de la cellule et, ainsi, oxyder les protéines cytoplasmiques et nucléaires ce qui peut altérer leurs activités. [101], [102]



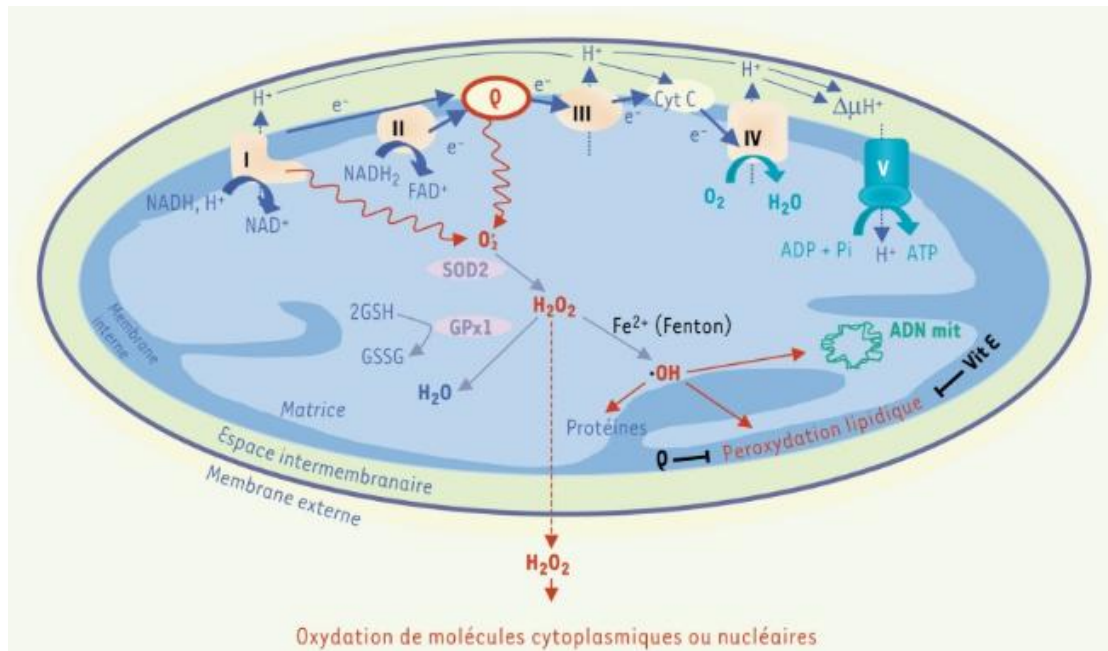
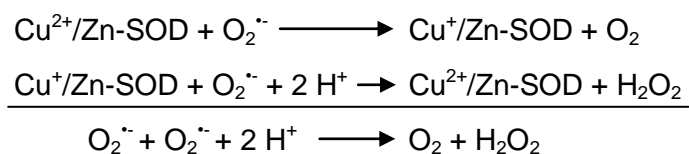


Figure 15 : Production mitochondriale et devenir de l'anion superoxyde [101]

Afin de limiter la concentration intracellulaire en anion superoxyde et, par conséquent, de limiter la formation d'espèces secondaires réactives et éviter leurs dommages oxydatifs, les cellules sont équipées de plusieurs systèmes antioxydants :

- des antioxydants non enzymatiques (vitamines E, C, caroténoïdes, polyphénols...) qui agissent en piégeant les radicaux et en captant l'électron célibataire, les transformant alors en molécules ou ions stables. Le composé « piégeur » devient alors un radical qui sera ensuite soit détruit, soit régénéré par un autre système (par exemple, la vitamine E est régénérée par la vitamine C, elle-même régénérée par des enzymes, les ascorbates réductases) ;
- des systèmes enzymatiques, dont la superoxyde dismutase qui catalyse la transformation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène et dioxygène. Le peroxyde d'hydrogène est ensuite converti en H₂O par la catalase et par la glutathion peroxydase. [89], [102]

C'est au niveau de la superoxyde dismutase à cuivre et à zinc (Cu/Zn-SOD) que le cuivre joue un rôle dans la lutte contre les espèces réactives de l'oxygène puisqu'il est indispensable à l'activité catalytique de cette enzyme, le zinc ne jouant qu'un rôle de stabilisateur de la structure. En effet, le mécanisme catalytique de la Cu/Zn-SOD est basé sur la réduction puis l'oxydation du cuivre par les anions superoxydes selon les réactions suivantes :



Au sein de la Cu/Zn-SOD, le cuivre intervient donc comme transporteur d'électrons. Sur la figure suivante, au cours de la réaction A, le cuivre Cu^{2+} du site actif de la Cu/Zn-SOD est réduit par un anion superoxyde $\text{O}_2^{\cdot -}$ qui se transforme alors en O_2 et, dans la réaction B, le cuivre réduit Cu^+ cède un électron à un autre anion superoxyde qui, en présence de deux protons H^+ , générera une molécule de peroxyde d'hydrogène. Ces deux réactions A et B étant très rapides, la Cu/Zn-SOD permet d'accélérer de plus de 1000 fois la dismutation des anions superoxydes. [89], [104]

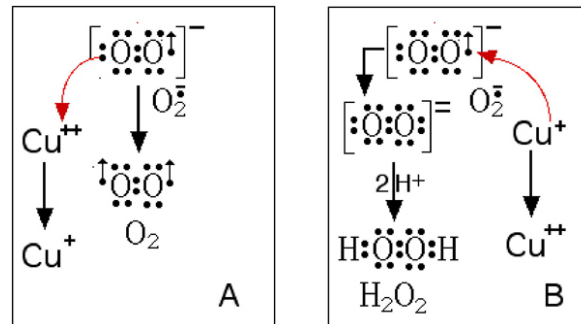
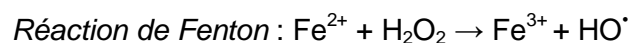


Figure 16 : Transports d'électron au cours de l'activité de la Cu/Zn-SOD [104]

Pour rappel, il existe deux types de Cu/Zn-SOD dans l'organisme qui permettent de protéger les cellules contre l'attaque radicalaire :

- la *SOD-1*, intracellulaire, qui se trouve dans le cytoplasme et dans l'espace intermembranaire des mitochondries ;
- la *SOD-3*, enzyme extracellulaire, présente principalement dans la matrice extracellulaire des tissus et, en plus faible proportion, dans les liquides extracellulaires (plasma, lymphes et liquide synovial).

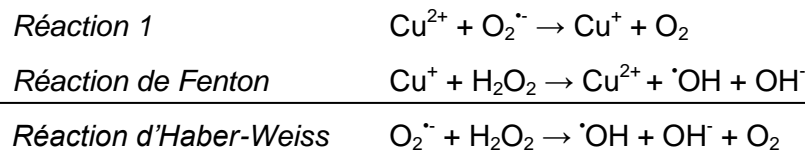
En plus de son activité anti-oxydante comme constituant de la Cu/Zn-SOD, le cuivre participe également à la lutte contre les espèces réactives de l'oxygène via la céruloplasmine. Il a été vu précédemment que cette enzyme, lorsqu'elle est liée au cuivre, possède une activité ferroxidasique : elle transforme le fer ferreux Fe^{2+} en fer ferrique Fe^{3+} . En plus d'être indispensable pour la liaison et le transport du fer par la transferrine, cette réaction est un des mécanismes de défense contre les ERO puisqu'elle empêche le fer ferreux de réagir avec le peroxyde d'hydrogène et de former, via la réaction de Fenton, le radical hydroxyle HO^{\cdot} très réactif pouvant oxyder les constituants cellulaires.



IV.5.2. Le cuivre, comme inducteur du stress oxydant

Alors qu'il est indispensable dans la lutte contre les ERO comme constituant de deux enzymes anti-oxydantes (Cu/Zn-SOD et céruloplasmine), le cuivre peut, à l'inverse, être inducteur du stress oxydatif. En effet, en tant que métal de transition et au même titre que le fer, il joue un rôle important dans l'initiation des réactions produisant des ERO.

Faisant partie des métaux de transition, le cuivre possède deux états d'oxydoréduction (Cu^+ et Cu^{2+}), il a donc la capacité de donner ou de recevoir des électrons. Cette propriété permet au cuivre d'agir en catalyseur dans la production de radicaux hydroxyles selon les réactions suivantes :



La réaction d'Haber-Weiss traduit la formation du radical hydroxyle $\cdot\text{OH}$ à partir de la réduction du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 par le radical superoxyde $\text{O}_2^{\cdot-}$. Cette réaction est thermodynamiquement possible, cependant sa vitesse est très faible en l'absence de catalyseur. Elle nécessite donc, pour acquérir une vitesse de réaction suffisante, la présence de cations métalliques sous forme réduite (Fe^{2+} ou Cu^+). Dans le cas du cuivre, la réaction d'Haber-Weiss est donc la somme de la réaction 1 (réduction des cations Cu^{2+} par les radicaux superoxydes) et de la réaction de Fenton (génération de radicaux $\cdot\text{OH}$ par réduction du peroxyde d'hydrogène, en présence de Cu^+). [89], [105]

Les ions cuivreux (Cu^+) existent en très faible concentration à l'état libre dans les cellules, la majorité du cuivre servant de cofacteur à de nombreuses enzymes, étant intégrée dans la structure des cupro-enzymes et étant stockée dans les métallothionéines. Ainsi, ce mécanisme toxique de production de radicaux hydroxyles est limité. Néanmoins, en cas de surcharge cuprique, l'excès de cuivre sous forme libre dans l'organisme va conduire à une production très importante de radicaux hydroxyles pouvant causer divers dommages oxydatifs cellulaires.

De par sa très haute réactivité, le radical hydroxyle est l'une des espèces oxydantes les plus dangereuses dans l'organisme, il est capable d'oxyder de nombreux substrats du fait de trois modes d'action différents : arrachement d'un électron, arrachement d'un atome d'hydrogène sur un substrat organique RH et addition sur une double liaison.

Les **lipides**, en particulier les acides gras polyinsaturés, sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical $\cdot\text{OH}$. Ce radical va arracher un atome d'hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, ce qui aboutit à la formation d'un radical diène conjugué qui, en présence d' O_2 moléculaire, va être oxydé en radical peroxy. Or, ce radical peroxy est réactif et peut se transformer en hydroperoxyde après arrachement d'un H^+ à un acide gras voisin, ce dernier formant alors un nouveau radical diène conjugué qui peut, en présence d' O_2 , être oxydé en radical peroxy puis réagir avec un autre acide gras voisin et ainsi de suite. [102], [106]



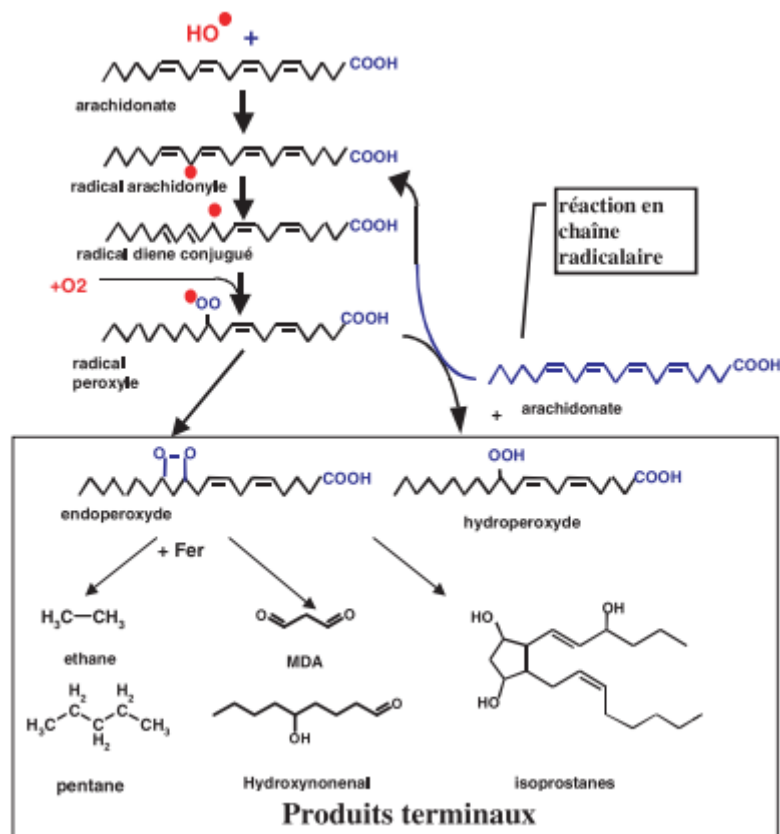


Figure 17 : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés [102]

Cette réaction, appelée peroxydation lipidique, est une réaction en chaîne pouvant aboutir à la formation d'une grande quantité de peroxydes (hydroperoxydes et endoperoxydes). Du fait de leur instabilité, ces peroxydes formés continuent à s'oxyder puis ils vont se fragmenter et donner naissance à des aldéhydes mutagènes réactifs (malonalaldéhyde et 4-hydroxynonenal) qui formeront des adduits sur les groupements NH_2 des biomolécules (acides nucléiques, protéines et lipides) ce qui va les altérer.

Dans l'organisme, cette attaque oxydante des lipides par le radical superoxyde peut concerner :

- les phospholipides membranaires, ce qui peut être à l'origine d'une modification de la perméabilité et de la fluidité de la membrane, d'une perte d'activité des enzymes, récepteurs et transporteurs membranaires et donc d'une altération de la transduction des signaux ;
- les cardiolipines des mitochondries, ce qui peut entraîner le déclenchement de l'apoptose des cellules ;
- les lipoprotéines circulantes telles que les LDL (low density lipoprotein), riches en cholestérol et en phospholipides. Il en résulte la formation de LDL oxydées qui vont être reconnues puis captées par des macrophages. Ces macrophages vont accumuler de grandes quantités de LDL oxydées et deviennent alors des cellules spumeuses qui sont à l'origine du processus d'athérosclérose, en formant le dépôt lipidique de la plaque d'athérome. [102], [106]

L'ADN constitue également une cible importante de l'attaque par le radical $\cdot\text{OH}$. Les dommages oxydatifs vont être divers : oxydation des bases de l'ADN engendrant leur modification (exemple : guanine + $\cdot\text{OH}$ → 8 oxo-guanine), attaque de la liaison entre la base et le désoxyribose donnant naissance à un site abasique, attaque du désoxyribose créant une coupure de chaîne simple brin, formation de pontages covalents entre ADN et protéines...

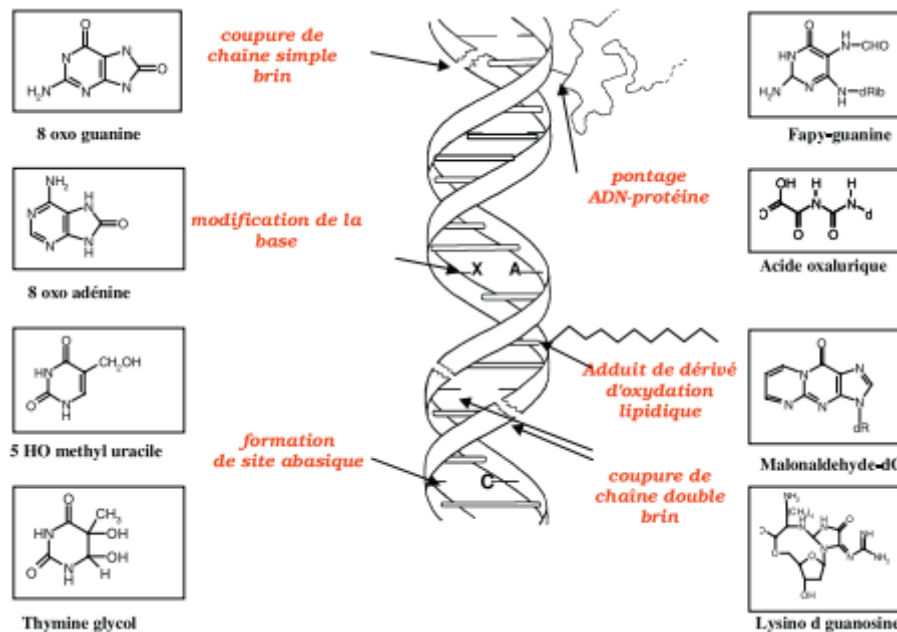


Figure 18 : Conséquences de l'attaque radicalaire de l'ADN par le radical hydroxyle [102]

Dans les conditions normales de fonctionnement de la cellule, divers systèmes perfectionnés de réparation de l'ADN vont détecter ces anomalies et les corriger. Ainsi, dans la majorité des cas, les dommages oxydatifs au niveau de l'ADN n'auront aucune conséquence biochimique. Cependant, ces mécanismes de réparation peuvent se dérégler, notamment en cas de surcharge de lésions du fait d'un important stress oxydatif (conséquence d'une intoxication aigue au cuivre par exemple), et les lésions de l'ADN ne vont pas être réparées. Cette perturbation des mécanismes de réparation va entraîner des dysfonctionnements délétères pour la cellule : erreurs de lecture et de synthèse de l'ADN à l'origine de mutations dans le génome, impossibilité de copie de l'ADN aboutissant au suicide programmé de la cellule par apoptose... [89], [102]

Le radical hydroxyle peut également altérer les **protéines** en s'attaquant aux chaînes latérales des résidus d'acides aminés. Les cibles majeures de cette attaque radicalaire sont les chaînes latérales des acides aminés soufrés (cystéine, méthionine) ; cependant, le radical $\cdot\text{OH}$ peut également oxyder les chaînes latérales des acides basiques (arginine, histidine, lysine) et des acides aminés aromatiques (phénylalanine, tyrosine, tryptophane). L'oxydation de ces chaînes latérales peut avoir diverses conséquences : apparition de groupements carbonylés, clivage de chaînes peptidiques, formation de ponts disulfures (ponts bi-tyrosine) intra- et inter-chaînes... Étant donné que la plupart des dommages sont irréparables, les protéines peuvent perdre leurs fonctions biologiques. Par exemple, s'il s'agit

d'une enzyme, son oxydation peut conduire à une perte de son activité enzymatique et si la protéine est un récepteur, son oxydation peut causer sa non-reconnaissance par son ligand ce qui peut bloquer des voies de signalisation intracellulaire. Par ailleurs, les protéines modifiées par oxydation deviennent plus sensibles à l'action des protéases, notamment du protéasome, ce qui peut causer leur dégradation. [89], [102]

Le cuivre joue donc un rôle paradoxal dans l'organisme : à doses physiologiques, il participe aux systèmes de défense antioxydante et, à l'inverse, en cas d'excès, il est inducteur du stress oxydant.

Le rôle pro-oxydant du cuivre, au même titre que le fer, est probablement la raison pour laquelle ces deux oligo-éléments ne sont généralement pas retrouvés dans les compléments alimentaires destinés à protéger les cellules contre le stress oxydatif.

Néanmoins, le cuivre semble pourtant avoir toute sa place dans ce type de compléments. En effet, les doses d'oligo-éléments rencontrées dans les compléments alimentaires sont, en général, limitées à 100 % des apports nutritionnels conseillés. Ils permettent donc un apport d'oligo-éléments à doses physiologiques. De plus, il convient de rappeler que les compléments alimentaires sont destinés aux personnes présentant des déficits en nutriments ou à risque de déficit, leur but étant de compléter le régime alimentaire de ces sujets. Ainsi, étant donné que le rôle pro-oxydant du cuivre est décrit en cas de forte concentration dans l'organisme, l'apport quotidien d'une dose physiologique de cuivre chez ces personnes ne semble donc pas présenter de dangers pour l'organisme, bien au contraire puisqu'un apport de cuivre est nécessaire quotidiennement pour satisfaire les besoins de l'organisme.

Ces compléments alimentaires, dépourvus de fer et de cuivre, devront être évités chez le sujet âgé. En effet, il a été vu précédemment que les personnes âgées sont à risque de carence en oligo-éléments, notamment en fer, zinc, cuivre et sélénium, du fait de modifications physiologiques qui les conduisent parfois à se sous-alimenter. Or, étant donné que le vieillissement s'accompagne d'un stress oxydant accru et que ces quatre oligo-éléments sont indispensables à l'activité des systèmes enzymatiques antioxydants (superoxyde dismutase à cuivre et à zinc, catalase à cofacteur fer et glutathion peroxydase à cofacteur sélénium), il apparaît nécessaire de conseiller au sujet âgé un complément alimentaire qui renferme ces quatre oligo-éléments.



Conclusion

Depuis les travaux du chimiste et biologiste Gabriel Bertrand et du médecin Jacques Ménétrier, la science n'a cessé d'étudier l'importance des oligo-éléments dans les mécanismes biologiques et le progrès de l'analyse chimique a permis de comprendre leur rôle essentiel dans l'organisme.

Bien que présents en très faible quantité, les oligo-éléments sont indispensables au fonctionnement de l'organisme, notamment en jouant un rôle de biocatalyseurs dans de nombreuses réactions métaboliques, en entrant dans la structure de vitamines et d'hormones, en agissant au niveau des canaux ioniques ou encore en intervenant dans les mécanismes de défense de l'organisme.

N'étant pas synthétisés par l'organisme, les oligo-éléments doivent être obligatoirement apportés par l'alimentation. Il convient donc d'avoir des apports alimentaires suffisants et diversifiés pour couvrir l'ensemble des besoins journaliers de l'organisme. Cependant, certaines situations physiologiques peuvent augmenter ces besoins quotidiens en oligo-éléments, telles que la croissance, la grossesse ou encore l'allaitement, tandis que d'autres (hypersudation, activité physique intense et prolongée) peuvent en augmenter les pertes, ce qui peut aboutir à des déficits voire des carences en oligo-éléments si les apports alimentaires ne sont pas augmentés en conséquence. À ces causes physiologiques, diverses situations pathologiques peuvent s'ajouter et ainsi aggraver l'état nutritionnel du sujet, que ce soit en causant une malabsorption des oligo-éléments (chirurgie bariatrique, insuffisance pancréatique, maladie cœliaque...) ou encore en augmentant les pertes (hémodialyse, diabète, maladie de Crohn...).

Au cours de ces situations, le statut nutritionnel des sujets doit être surveillé afin d'éviter l'apparition de déficits, ces derniers pouvant évoluer vers de véritables états de carence s'ils ne sont pas corrigés. Cette surveillance ainsi que la prise en charge des déficits sont indispensables puisque les carences en un ou plusieurs oligo-éléments peuvent avoir des conséquences parfois dramatiques sur la santé de ces sujets, en causant l'apparition de divers troubles fonctionnels et organiques qui ne sont pas toujours réversibles après correction du statut nutritionnel.

La prise en charge de ces déficits doit, néanmoins, être prudente puisque, à l'inverse, un excès d'oligo-éléments dans l'organisme peut aussi être à l'origine de manifestations pathologiques. Même si les troubles sont principalement décrits en cas d'exposition professionnelle à long terme ou en cas d'intoxication aiguë, la correction des déficits doit être contrôlée et devrait être systématiquement encadrée par un professionnel de santé pour éviter toute toxicité.

Le pharmacien a un rôle à jouer dans la prévention de ces déficits, il doit savoir identifier les personnes à risque de carence et leur donner des conseils nutritionnels adaptés à leur situation. Au comptoir, la prévention des déficits peut également être réalisée par le biais de l'oligothérapie nutritionnelle, thérapeutique consistant à administrer des oligo-éléments à doses proches des apports nutritionnels conseillés et permettant ainsi de maintenir, de façon optimale, les statuts en oligo-éléments.

Une autre approche de l'oligothérapie peut également être conseillée au comptoir, l'oligothérapie catalytique. Il s'agit d'une thérapeutique de terrain, née des travaux de Jacques Ménétrier dans les années 1930, qui repose sur l'administration de doses plus faibles d'oligo-éléments et qui pourra être utilisée dans le traitement préventif et curatif de divers troubles fonctionnels. L'absence de toxicité, de contre-indication et d'interaction médicamenteuse en fait une thérapeutique très avantageuse que le pharmacien pourra conseiller en toute sécurité.

Néanmoins, le conseil pharmaceutique reste timide dans ce domaine, probablement du fait que l'oligothérapie catalytique est une thérapeutique de terrain qui demande une bonne maîtrise des diathèses. De plus, cette médecine alternative reste empirique, fondée essentiellement sur l'observation clinique, et le manque de preuves ainsi que l'absence d'autres études à grande échelle depuis les années 1930 constituent un réel frein dans la compréhension et la confirmation de son efficacité.

Alors que l'intérêt thérapeutique de l'oligothérapie nutritionnelle est avéré et documenté, celui de l'oligothérapie catalytique peut paraître, en l'absence de nouvelles données, incertain. À l'heure actuelle, cette approche nécessite donc de nouvelles investigations pour que les doutes sur son efficacité se lèvent et que le conseil pharmaceutique progresse dans ce domaine.



Références bibliographiques

- [1] Laboratoire des Granions, « La santé par l'oligothérapie - L'oligothérapie ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.granions.fr/oligotherapie/sante-par-oligotherapie.html>. [Consulté le : 17-juill-2017].
- [2] B. Brigo, *La Logique des oligoéléments : questions-réponses. Propriétés et applications thérapeutiques. Schémas de synthèse*. Boiron, 1993.
- [3] H. K. Biesalski *et al.*, *Atlas de poche de nutrition*. Lavoisier - Médecine sciences, 2017.
- [4] A. Martin, *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. Ed. Tec & Doc, 2004.
- [5] P. Chappuis et Société Francophone d'Études et de Recherches sur les Éléments Trace Essentiels, *Les oligoéléments en médecine et biologie*. Lavoisier Tec & Doc, 1991.
- [6] P. Dorosz et H. Gounelle de Pontanel, *Vitamines, sels minéraux, oligo-éléments*. Maloine, 2004.
- [7] Collège des Enseignants de Nutrition, « Les oligo-éléments », *Campus de Nutrition*, 2011-2010. [En ligne]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_11/site/html/1.html. [Consulté le : 13-juill-2017].
- [8] M. Ferry, « 18 - Les oligoéléments et les minéraux », in *Nutrition De la Personne âgée*, 4e édition., Elsevier Masson, 2012.
- [9] L. Sctrick, *L'oligothérapie exactement*. R. Jollois, 1991.
- [10] Stéphane Berthélémy, « Les oligoéléments, généralités et macroéléments », *Actual. Pharm.*, vol. 47, n° 472, p. 6, mars 2008.
- [11] W. Mertz, « The essential trace elements », *Science*, vol. 213, n° 4514, sept. 1981.
- [12] S. Berthélémy, « Oligoéléments, des microéléments pour l'oligothérapie », *Actual. Pharm.*, vol. 47, n° 480, déc. 2008.
- [13] C. Binet, *Oligo-éléments et oligothérapie*. Dangles, 2007.
- [14] J.-P. Douart, *L'oligothérapie en pathologie fonctionnelle : données scientifiques et cliniques*. Maloine, 1994.
- [15] P. Hillequin, « Les traitements conventionnels toujours d'actualité », *Polyarthrite Infos*, n° 72, sept. 2008.
- [16] A. Leake, G. D. Chisholm, et F. K. Habib, « The effect of zinc on the 5 alpha-reduction of testosterone by the hyperplastic human prostate gland », *J. Steroid Biochem.*, vol. 20, n° 2, févr. 1984.
- [17] J.-P. Roy, « L'oligothérapie », *Pharmacien Giphar*, 14-janv-2013. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.pharmaciengiphar.com/nutrition/vitamines-et-oligo-elements/oligotherapie>.
- [18] D. Riché, « Pratique sportive et oligoéléments: conséquences nutritionnelles », *Sci. Sports*, vol. 11, n° 4, janv. 1996.
- [19] J.-C. Jacquinet et C. Lopin-Bon, « Glycochimie et protéoglycanes ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.icoa.fr/fr/lopin>. [Consulté le : 24-juill-2017].
- [20] Pharmacorama, « Cobalamine ou vitamine B12 – Effets ». [En ligne]. Disponible sur : <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-vitamines/cobalamine-vitamine-b12-effets/>.



- [21] G. M. Cooper, *La cellule : une approche moléculaire*. De Boeck Supérieur, 1999.
- [22] L. Sherwood, *Physiologie humaine*. De Boeck Supérieur, 2015.
- [23] « Le mécanisme de contraction cardiaque », *Coeur et maladies coronariennes*, 03-mai-2016. .
- [24] Pharmacorama, « Activeurs des canaux potassiques ». [En ligne]. Disponible sur : <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-elements/potassium-medicaments/activeurs-canaux-potassiques/>.
- [25] P. Moreau, *La micronutrition clinique en biologie et en pratique clinique : radicaux libres - vitamines - élément traces essentiels - acides aminés*. Lavoisier -Tec et Doc ; Editions médicales internationales, 1993.
- [26] I. Hoppenot, « Le rôle des oligo-éléments dans la défense immunitaire. », *Le Quotidien du médecin*, 14-mai-2015. [En ligne]. Disponible sur : https://www.lequotidiendumedecin.fr/fiche-pratique/2015/07/14/le-role-des-oligo-elements-dans-la-defense-immunitaire-_765171. [Consulté le : 24-juill-2017].
- [27] Société neuchâteloise de médecine, « Vitamines, oligo-éléments et compléments alimentaires. », n° 79, 2014.
- [28] A. Favier, « Stress oxydant et pathologies humaines », *Ann. Pharm. Fr.*, vol. 64, n° 6, nov. 2006.
- [29] P. Chappuis et A. Favier, *Les oligoéléments en nutrition et en thérapeutique*. Lavoisier Tec & Doc, 1995.
- [30] J. S. Wefel, « Mécanisme d'action du fluorure », *Dentalcare*. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.dentalcare.fr/formation-dentaire-professionnels/fluorure.aspx?ModuleName=coursecontent&PartID=4&SectionID=-1>. [Consulté le : 24-juill-2017].
- [31] Ayoub, « Métallothionéines », *Analytical Toxicology*, janv-2015. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.analyticaltoxicology.com/metallothioneines/>.
- [32] P. Briand, « Avis de l'AFSSA relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires : synthèse », juill. 2009.
- [33] N. Bonnard, M.-T. Brondeau, M. Falcy, D. Jargot, et O. Schneider, « Fiche toxicologique - Chromates et dichromates de sodium et de potassium ». Institut National de Recherche et de Sécurité, 2009.
- [34] CNESST, « Fiche complète pour Iode », *CNESST*. [En ligne]. Disponible sur : http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/fiche-complete.aspx?no_produit=3954. [Consulté le : 27-juill-2017].
- [35] CNESST, « Fiche complète pour oxyde de zinc », *CNESST*. [En ligne]. Disponible sur : http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/fiche-complete.aspx?no_produit=4515. [Consulté le : 27-juill-2017].
- [36] Institut National de Recherche et de Sécurité, « Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France ». oct-2016.
- [37] « Dossiers CHSCT : La prévention des risques chimiques des métaux et composés métalliques », *Officiel Prévention - santé et sécurité au travail*. [En ligne]. Disponible sur : http://www.officiel-prevention.com/protections-collectives-organisation-ergonomie/risque-chimique/detail_dossier_CHSCT.php?rub=38&ssrub=69&dossid=500. [Consulté le : 27-juill-2017].
- [38] J. Poëy et C. Philibert, « Toxicité des métaux », *Rev. Fr. Lab.*, vol. 2000, n° 323, mai 2000.

- [39] Z. Alaya, H. Kalboussi, W. Osman, N. Naouar, H. Zeglaoui, et E. Bouajina, « Sclérodémie systémique associée à l'exposition à la silice survenant après une exposition professionnelle à la soudure à l'arc », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 25, oct. 2016.
- [40] Legifrance, « Code de la sécurité sociale - Annexe II : Tableaux des maladies professionnelles prévus à l'article R. 461-3 », *Legifrance*, 22-juill-2017. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006126943&idTexte=LEGITEXT000006073189>. [Consulté le : 27-juill-2017].
- [41] G. Keck, « Contaminants et résidus chimiques dans les aliments d'origine animale », *Rev. Fr. Lab.*, vol. 2002, n° 348, déc. 2002.
- [42] IFREMER, « Impact potentiel des activités nautiques sur la qualité des eaux du Bassin d'Arcachon », janv. 2008.
- [43] « Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé », *Sénat*. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/l00-261/l00-26188.html>. [Consulté le : 28-juill-2017].
- [44] M. M. Berger et A.-M. Roussel, « Complémentation ou supplémentation en oligo-éléments : qui, pourquoi, comment ? », *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol. 31, n° 2, mai 2017.
- [45] LJ communication, « Résultats du 2e volet de l'Etude Nutri-Bébé SFAE 2013 - Apports nutritionnels chez les 0 à 3 ans ». LJ communication, juin-2014.
- [46] « OMS | La carence en iode peut-elle réellement provoquer des lésions cérébrales? », *WHO*, 10-juin-2005. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/features/qa/17/fr/>.
- [47] Institut national de la santé et de la recherche médicale (France), *Carences nutritionnelles : étiologies et dépistage*. Les Ed. INSERM, 1999.
- [48] M. Favier et I. Hinger-Favier, « Zinc et grossesse », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 33, n° 4, avr. 2005.
- [49] Société française de pédiatrie — Comité de nutrition, « Fer et grossesse », *Arch. Pédiatrie*, vol. 2, n° 12, déc. 1995.
- [50] P. Caron, « Carence iodée : épidémiologie, conséquences, prophylaxie au cours de la grossesse et l'allaitement. », *J. Pédiatrie Puériculture*, vol. 20, n° 1, févr. 2007.
- [51] P. Caron, D. Glinier, P. Lecomte, J. Orgiazzi, et J.-L. Wémeau, « Apport iodé en France : prévention de la carence iodée au cours de la grossesse et l'allaitement », *Ann. Endocrinol.*, vol. 67, n° 4, sept. 2006.
- [52] J.-P. Césarini, *Le sélénium : actualités*. John Libbey Eurotext, 2004.
- [53] L. Moller et Z. Tümer, « Orphanet : Maladie de Menkes », mai-2011. [En ligne]. Disponible sur : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=565.
- [54] C. Férec, « Mucoviscidose », *INSERM*, sept-2014. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/mucoviscidose>. [Consulté le : 31-juill-2017].
- [55] L. Kessler et M. Abély, « Atteinte pancréatique exocrine et endocrine dans la mucoviscidose », *Arch. Pédiatrie*, vol. 23, n° 12, déc. 2016.
- [56] C. Battu, « L'accompagnement nutritionnel d'un patient souffrant d'une maladie cœliaque », *Actual. Pharm.*, vol. 56, n° 567, juin 2017.
- [57] D. Samaras, Samaras, N., Lang, P.-O., Gentron-Graf, L., et Pichard, C., « Statut en vitamines et en oligo-éléments : impact des médicaments », *Rev. Médicale Suisse*, n° 8, juin 2012.

- [58] A. Péré, D. Rivière, I. Harant, et M. Garrigues, « Sport et carence en fer », *Sci. Sports*, vol. 6, n° 1, mars 1991.
- [59] E. Konofal, « L'influence de la carence en fer sur le développement neurocognitif et sur le trouble de déficit de l'attention/hyperactivité chez l'enfant et l'adolescent », *iron.medline*, 21-janv-2010. [En ligne]. Disponible sur : http://www.iron.medline.ch/Eisenplattform/konofal_f_235.pdf. [Consulté le : 28-juill-2017].
- [60] L. Vallée, « Fer et neurodéveloppement », *Arch. Pédiatrie*, vol. 24, n° 5, Supplément, mai 2017.
- [61] P. Caron, « Prévention des désordres thyroïdiens au cours de la grossesse », *Rev. Sage-Femme*, vol. 9, n° 3, juin 2010.
- [62] K. Serraj, L. Federici, G. Kaltenbach, et E. Andrès, « Anémies carencielles du sujet âgé », *Presse Médicale*, vol. 37, n° 9, sept. 2008.
- [63] J.-M. Trocello *et al.*, « Anomalies du métabolisme du cuivre chez l'adulte », *Rev. Médecine Interne*, vol. 31, n° 11, nov. 2010.
- [64] S. Khaled, J. F. Brun, L. Bardet, et G. Cassanas, « Importance physiologique du zinc dans l'activité physique », *Sci. Sports*, vol. 12, n° 3, janv. 1997.
- [65] A. Imbert, « Minéraux, bien les assimiler. », *Altern. Santé*, n° 4, févr. 2014.
- [66] Oligomed, « Se soigner par l'oligothérapie ». Palais Royal, 03-nov-2006.
- [67] Laboratoire des Granions, « Médicaments d'oligothérapie - Granions® Zinc », *Granions*. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.granions.fr/granions-de-zinc.html>. [Consulté le : 31-août-2017].
- [68] D. Riché et D. Chos, *Micronutrition, santé et performance : comprendre ce qu'est vraiment la micronutrition*. De Boeck, 2012.
- [69] Ministère des sports, « Compléments alimentaires & dopage ». janv-2016.
- [70] F. Maton, « Sécurisation des compléments alimentaires pour sportifs », *IRBMS*, 01-juin-2016. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.irbms.com/securisation-complements-alimentaires-sportifs/>. [Consulté le : 23-oct-2017].
- [71] S. Mathieu et G. Dorard, « Végétarisme, végétalisme, véganisme : aspects motivationnels et psychologiques associés à l'alimentation sélective », *Presse Médicale*, vol. 45, n° 9, sept. 2016.
- [72] F. Lamisse, « L'alimentation végétarienne », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 7, n° 2, mars 2013.
- [73] J.-L. Schlienger, « Existe-t-il un modèle alimentaire optimal? », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 11, n° 3, mai 2017.
- [74] C. Boitard, « Diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) », *INSERM - Institut national de la santé et de la recherche médicale*, avr-2014. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-2-dnid>. [Consulté le : 08-oct-2017].
- [75] A.-M. Roussel, « Éléments-trace (zinc, sélénium, chrome, fer), syndrome métabolique et diabète de type 2 », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 8, n° 5, oct. 2014.
- [76] J.-L. Schlienger, « Chapitre 11 - Syndrome métabolique », in *Diététique en Pratique Médicale Courante*, 2^e éd., Elsevier, 2017.
- [77] J.-L. Schlienger et F. Luca, « Micronutrition et diabète », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 1, n° 3, sept. 2007.

- [78] Q. Sun, R. M. van Dam, W. C. Willett, et F. B. Hu, « Prospective study of zinc intake and risk of type 2 diabetes in women », *Diabetes Care*, vol. 32, n° 4, avr. 2009.
- [79] J. Capdor, M. Foster, P. Petocz, et S. Samman, « Zinc and glycemic control : a meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans », *J. Trace Elem. Med. Biol.*, vol. 27, n° 2, avr. 2013.
- [80] A. N. Ogawa-Wong, M. J. Berry, et L. A. Seale, « Selenium and metabolic disorders : an emphasis on type 2 diabetes risk », *Nutrients*, vol. 8, n° 2, févr. 2016.
- [81] M. P. Rayman, G. Blundell-Pound, R. Pastor-Barriuso, E. Guallar, H. Steinbrenner, et S. Stranges, « A randomized trial of selenium supplementation and risk of type-2 diabetes, as assessed by plasma adiponectin », *PLoS One*, vol. 7, n° 9, sept. 2012.
- [82] A.-M. Roussel, « Chrome et syndrome métabolique », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 3, n° 5, nov. 2009.
- [83] G. Ferland, *Alimentation et vieillissement*. PUM, 2003.
- [84] P. de Lonlay, S. Dubois, V. Valayannopoulos, É. Depondt, C. Ottolenghi, et D. Rabier, *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme*. Springer Science & Business Media, 2013.
- [85] Haim Tapiero, *Les oligo-éléments : prévention des maladies humaines*. EDK, 2005.
- [86] C. Garcia Hejl, C. Vrignaud, C. Garcia, et F. Ceppa, « Du gène à la maladie : les anomalies des transporteurs du cuivre », *Pathol. Biol.*, vol. 57, n° 3, mai 2009.
- [87] Pascale Guiraud, Alain Favier, et Nina Horn, « Métabolisme du cuivre », *Endocrinol.-Nutr.*, 2003.
- [88] M. Démarchez, « Le stress oxydant cutané - superoxydes dismutases/SOD », *Biologie de la peau*, 16-juin-2012. [En ligne]. Disponible sur : <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot142>. [Consulté le : 24-sept-2017].
- [89] J. Delattre, J.-L. Beaudoux, et D. Bonnefont-Rousselot, *Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques*. Editions Tec & Doc, 2005.
- [90] « Fibrous Proteins », *Medicine and Health Articles*, 17-janv-2017. [En ligne]. Disponible sur : <https://healthappointments.com/chapter-4-fibrous-proteins-essays/>. [Consulté le : 24-sept-2017].
- [91] T. Passeron, R. Ballotti, et J.-P. Ortonne, « Mélanogenèse », *EMC - Dermatol.-Cosmétologie*, vol. 2, n° 4, nov. 2005.
- [92] G. Beylot, « Les soins antirides », *Actual. Pharm.*, vol. 49, n° 501, déc. 2010.
- [93] Vifor Pharma, « Iron metabolism », *ironAtlas*, 2015. [En ligne]. Disponible sur : <http://slideplayer.fr/slide/5438168/>. [Consulté le : 25-sept-2017].
- [94] O. Loréal et al., « Métabolisme du fer », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 47, n° 3, juin 2012.
- [95] D. René, « Métabolisme du fer : absorption, régulation, transport, recyclage, transport, stockage, utilisation, perte », *IronAtlas*, 2015. [En ligne]. Disponible sur : <http://slideplayer.fr/slide/5438168/>. [Consulté le : 25-sept-2017].
- [96] A. Maury, V. Payen, A. Toutain, P. Guiraud, E. Saliba, et F. Labarthe, « Maladie de Menkes néonatale : intérêts diagnostiques de la cuprémie et de l'examen microscopique des cheveux », *Arch. Pédiatrie*, vol. 14, n° 10, oct. 2007.
- [97] HAS - Service évaluation des actes professionnels, « Dosage du cuivre urinaire », Haute Autorité de Santé, mars 2006.

- [98] D. Videt-Gibou, S. Belliard, J. Rivalan, D. Ménard, et G. Edan, « Myélopathie postérieure par carence en cuivre acquise », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 166, n° 6, juin 2010.
- [99] J. Benichou *et al.*, « Un anneau de Kayser-Fleisher étendu dans le cadre d'une maladie de Wilson », *J. Fr. Ophtalmol.*, vol. 39, n° 5, mai 2016.
- [100] A. Faure, L. Mathon, J. C. Poupelin, B. Allaouchiche, et D. Chassard, « Intoxication aiguë au sulfate de cuivre : physiopathologie et traitement d'après un cas », *Ann. Fr. Anesth. Réanimation*, vol. 22, n° 6, juin 2003.
- [101] A. Carrière, A. Galinier, Y. Fernandez, M.-C. Carmona, L. Pénicaud, et L. Casteilla, « Les espèces actives de l'oxygène : le yin et le yang de la mitochondrie », *ms*, vol. 22, n° 1, 2006.
- [102] A. Favier, « Le stress oxydant », *L'actualité Chim.*, vol. 108, 2003.
- [103] V. Afonso, R. Champy, D. Mitrovic, P. Collin, et A. Lomri, « Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales », *Rev. Rhum.*, vol. 74, n° 7, juill. 2007.
- [104] C. Deby et G. Deby-Dupont, « Initiation au métabolisme de l'oxygène - Chapitre IX : Principaux complexes métalliques intervenant en biochimie de l'oxygène », *Université de Liège - Centre de l'Oxygène, Recherche et Développement*. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.cord.ulg.ac.be/initiation%20au%20met%20oxygene/complmet.html>. [Consulté le : 04-nov-2017].
- [105] K. Jomova et M. Valko, « Advances in metal-induced oxidative stress and human disease », *Toxicology*, vol. 283, n° 2, mai 2011.
- [106] J. Cillard et P. Cillard, « Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations », *OCL - Oilseeds Fats Crops Lipids*, vol. 13, n° 1, janv. 2006.
- [107] J. Goudable et A. Favier, « Radicaux libres oxygénés et antioxydants », *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol. 11, n° 2, juin 1997.
- [108] ANSES, « Table Ciqual 2016 - Composition nutritionnelle des aliments », *Table Ciqual*, déc-2016. [En ligne]. Disponible sur : <https://pro.anses.fr/tableciqual/>. [Consulté le : 26-sept-2017].



Table des matières

Introduction	15
I. Généralités sur les oligo-éléments.....	17
I.1. Définition.....	17
I.2. Classification.....	18
I.2.1. Les oligo-éléments ou éléments-trace dits essentiels	18
I.2.2. Les éléments-trace dits non-essentiels.....	18
I.3. L'oligothérapie et ses différentes approches	19
I.3.1.1 L'oligothérapie « catalytique ».....	19
I.3.1.1.1. Diathèse I – « Allergique » ou « Arthritique ».....	20
I.3.1.1.2. Diathèse II – « Hyposthénique ».....	21
I.3.1.1.3. Diathèse III – « Dystonique » ou « Neuro-arthritique ».....	22
I.3.1.1.4. Diathèse IV – « Anergique ».....	22
I.3.1.1.5. Le « syndrome de désadaptation ».....	24
I.3.1.2 L'oligothérapie « nutritionnelle ».....	26
I.3.1.3 L'oligothérapie « pharmacologique ».....	26
I.4. Mode d'action des oligo-éléments.....	27
I.4.1. Certains ont une action enzymatique : les biocatalyseurs.....	27
I.4.2. Certains entrent dans la structure de vitamines.....	29
I.4.3. Certains ont une action hormonale.....	29
I.4.4. Certains agissent sur les canaux ioniques.....	29
I.4.5. Certains participent à la défense de l'organisme	31
I.4.6. Certains ont une action plastique.....	31
I.5. Métabolisme des oligo-éléments.....	32
I.5.1. Absorption ou passage membranaire	32
I.5.2. Distribution ou transport sanguin	33
I.5.3. Stockage	33
I.5.4. Utilisation tissulaire.....	34
I.5.5. Excrétion	34
I.6. Apports nutritionnels conseillés et sources en oligo-éléments.....	35
II. Excès et carences en oligo-éléments	38
II.1. Excès en oligo-éléments et toxicité	38
II.1.1. Toxicité aiguë	39
II.1.2. Toxicité chronique	40
II.1.2.1 L'exposition professionnelle	40
II.1.2.2 La contamination alimentaire	42
II.1.3. Toxicité en oligothérapie.....	44
II.2. Des déficits à l'origine de manifestations pathologiques.....	45
II.2.1. Origine des carences.....	45
II.2.1.1 Déficits d'apport dans la population générale	45
II.2.1.1.1. Nourrissons, enfants et adolescents	45
II.2.1.1.2. Femmes enceintes et allaitantes.....	48
II.2.1.1.3. Personnes âgées.....	50
II.2.1.1.4. Sportifs et sujets à activité physique intense.....	51
II.2.1.2 Déficits d'utilisation.....	52

II.2.1.2.1. Diminutions d'absorption des oligo-éléments	52
II.2.1.2.1.1. Forme chimique de l'oligo-élément.....	52
II.2.1.2.1.2. Contenu des repas.....	52
II.2.1.2.1.3. Facteurs liés à l'individu	55
II.2.1.2.2. Augmentation des pertes en oligo-éléments	57
II.2.1.3 Autres facteurs.....	59
II.2.2. Conséquences des carences en oligo-éléments.....	59
II.2.2.1 Nourrissons, enfants et adolescents	59
II.2.2.2 Femmes enceintes et allaitantes	61
II.2.2.1 Personnes âgées	63
II.2.2.2 Sportifs et sujets à activité physique intense	64
III. Oligo-éléments dans le conseil officinal.....	66
III.1. Règles de base pour le conseil en oligothérapie	66
III.1.1. Voies d'administration, formes galéniques et modalités de prise	66
III.1.2. Formes chimiques des oligo-éléments.....	67
III.1.2.1 Formes inorganiques	67
III.1.2.2 Formes organiques	68
III.1.3. Indications	69
III.1.4. Posologies et moment de prise.....	70
III.1.5. Durée du traitement.....	71
III.1.6. Effets indésirables	72
III.1.7. Contre-indications.....	73
III.1.8. Interactions avec les oligo-éléments	73
III.1.8.1 Interactions entre oligo-éléments et éléments minéraux.....	74
III.1.8.2 Interactions entre oligo-éléments et médicaments.....	76
III.2. La complémentation en oligo-éléments.....	76
III.2.1. Un conseil propre à différentes périodes de la vie	78
III.2.1.1 Nourrissons, enfants et adolescents	78
III.2.1.2 Femmes enceintes et allaitantes	82
III.2.1.3 Femmes ménopausées.....	84
III.2.1.4 Personnes âgées	85
III.2.2. Une complémentation adaptée pour des groupes particuliers de population	88
III.2.2.1 Sportifs et sujets à activité physique intense	88
III.2.2.2 Fumeurs.....	91
III.2.2.3 Régimes avec exclusions alimentaires.....	91
III.2.3. Intérêt de la complémentation dans deux pathologies : le diabète de type 2 et le syndrome métabolique	93
IV. Le cuivre	97
IV.1. Métabolisme	97
IV.2. Rôle du cuivre dans l'organisme	100
IV.2.1. Rôle biochimique.....	100
IV.2.2. Rôle physiologique	104
IV.3. Besoins, apports recommandés et principales sources d'apport.....	107
IV.4. Anomalies du métabolisme du cuivre	108
IV.4.1. Carences en cuivre	108
IV.4.1.1 La maladie de Menkès.....	108
IV.4.1.2 La carence acquise en cuivre	110



IV.4.2. Surcharges en cuivre	110
IV.4.2.1 La maladie de Wilson	110
IV.4.2.2 La surcharge acquise en cuivre	113
IV.5. Cuivre et stress oxydant	115
IV.5.1. Le cuivre dans la lutte contre le stress oxydant	115
IV.5.2. Le cuivre, comme inducteur du stress oxydant.....	118
Conclusion	123
Références bibliographiques	125
Annexes	134
Serment de Galien	143



Annexes

Annexe 1. Le stress oxydatif et les radicaux libres [14], [28], [107]	135
Annexe 2. Apports nutritionnels conseillés en oligo-éléments (fer, zinc, iode, cuivre et fluor) chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent [4]	138
Annexe 3. Apports nutritionnels conseillés en oligo-éléments (fer, zinc, iode, sélénium) chez la femme adulte, femme enceinte et femme allaitante. [4], [27]	139
Annexe 4. Apports nutritionnels conseillés en oligo-éléments chez la femme de 20 à 55 ans, la femme de 55 à 75 ans, l'homme de 20 à 55 ans, l'homme de 55 à 75 ans et chez la personne âgée de plus de 75 ans en France. [4], [27]	140
Annexe 5. Teneur en cuivre dans les aliments [108].....	141



Annexe 1. Le stress oxydatif et les radicaux libres [14], [28], [107]

Les radicaux libres sont des atomes ou des molécules possédant un ou plusieurs électrons célibataires, c'est-à-dire non appariés, sur leur couche externe. La présence d'un électron célibataire confère aux radicaux libres une grande instabilité et réactivité ce qui explique qu'ils interagissent avec la matière environnante. En effet, le radical libre se stabilise en captant un électron à une molécule voisine, qui, oxydée, devient à son tour un radical libre et va attaquer une molécule à proximité, etc. Le phénomène se propage par des réactions en chaîne et va être à l'origine de dommages dans l'organisme s'il n'est pas contrôlé.

Les principaux radicaux libres entrant dans les processus physiopathologiques de l'organisme sont des radicaux libres de l'oxygène : l'ion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) et le radical hydroxyle ($\cdot OH$) auxquels s'ajoutent deux autres dérivés de l'oxygène, le peroxyde d'hydrogène et le peroxy-nitrite. On parlera plutôt d'espèces oxygénées activées (EOA) ou d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) puisque le peroxyde d'hydrogène n'est pas un radical libre à proprement parler.

La production continue d'espèces réactives de l'oxygène est une conséquence normale du métabolisme aérobie chez l'homme et des mécanismes de défense dans l'organisme permettent de les neutraliser et d'éviter leur interaction avec les cellules et tissus. Ces mécanismes de défense de l'organisme impliquent divers composés antioxydants :

- Les antioxydants enzymatiques intracellulaires qui nécessitent des oligo-éléments pour leur fonctionnement :
 - les superoxydes dismutases (SOD) à manganèse et à cuivre-zinc, qui neutralisent l'anion superoxyde ;
 - les catalases à cofacteur fer, qui réduisent le peroxyde d'hydrogène en libérant de l'oxygène et de l'eau ;
 - les glutathion peroxydases à cofacteur sélénium, qui éliminent le peroxyde d'hydrogène et les hydroperoxydes organiques.
- Les antioxydants non enzymatiques, apportés par l'alimentation, qui agissent en synergie et de façon complémentaire aux systèmes enzymatiques antioxydants :
 - la vitamine C ou acide ascorbique,
 - la vitamine E ou α -tocophérol,
 - le β -carotène,
 - les polyphénols,
 - le glutathion.

De nombreux autres composés endogènes jouent un rôle dans ce mécanisme de défense notamment les thioredoxines, les glutaredoxines, les métallothionéines ou encore l'acide lipoïque mais leur rôle n'est pas encore clairement défini.



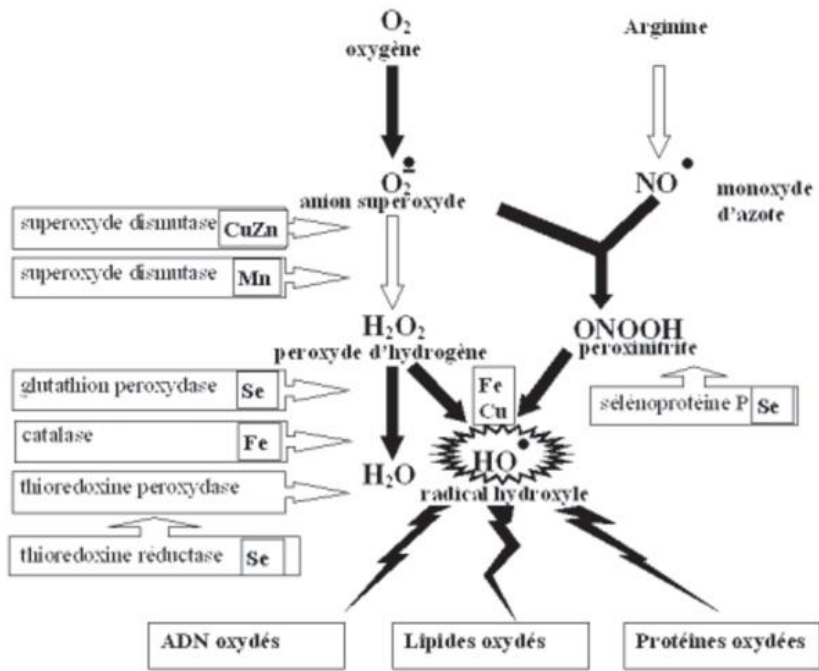


Figure 19 : Systèmes enzymatiques antioxydants impliquant des oligo-éléments dans le lutte contre les radicaux libres [28]

La production physiologique d'espèces réactives de l'oxygène est faible et parfaitement maîtrisée par les systèmes de défense de l'organisme. Ainsi, dans des circonstances normales, la balance antioxydants/pro-oxydants est en équilibre. Cependant, en cas d'un déficit en antioxydants, d'une défaillance de ces systèmes de défense ou par suite d'une surproduction importante d'ERO (exposition aux UV, tabac, alcool...), cet équilibre est rompu en faveur de l'état pro-oxydant, on parle de stress oxydatif.

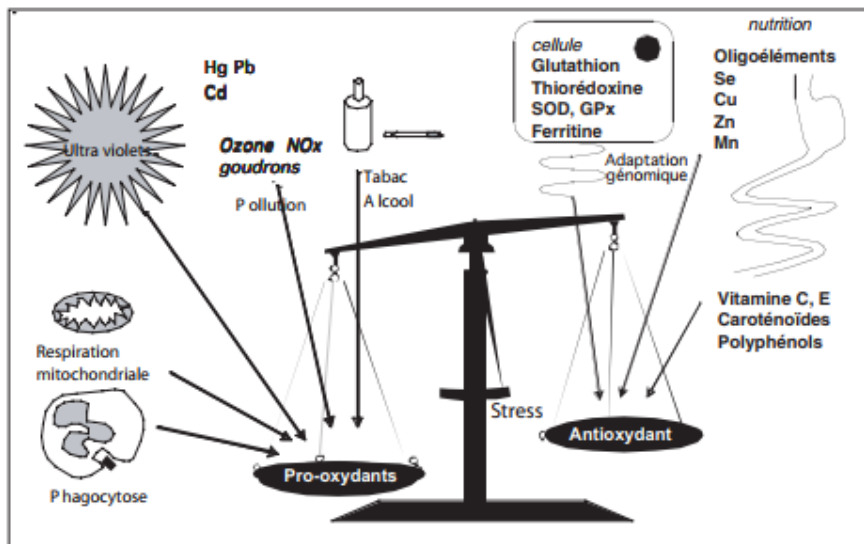


Figure 20 : Balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants [28]



Le vieillissement ou des pathologies chroniques (inflammation, maladies ischémiques...) sont à l'origine d'une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène dans l'organisme ce qui a des conséquences variables au niveau cellulaire en fonction de l'intensité du stress oxydatif : un stress oxydant léger augmente la prolifération cellulaire et l'expression de protéines d'adhésion, un stress modéré facilite l'apoptose, un fort stress oxydant peut induire une nécrose de la cellule et un stress violent peut désorganiser la membrane cellulaire ce qui entraîne sa lyse immédiate. D'autres perturbations peuvent être observées à la suite d'un stress oxydatif : anomalies de récepteurs, perturbation de l'immunité cellulaire, fibrose, affaiblissement musculaire, mort neuronale, mutations, formation d'auto-anticorps... Le stress oxydatif peut être la cause initiale essentielle de plusieurs maladies comme le cancer, la cataracte, la sclérose latérale amyotrophique ou encore l'œdème pulmonaire mais il constitue également un facteur potentialisant le développement d'autres maladies (asthme, maladie d'Alzheimer...).

Maladies dues à une production insuffisante de radicaux libres	Maladies où le stress oxydant est la cause primordiale	Maladies où le stress oxydant fait partie des facteurs déclencheurs	Maladies entraînant un stress oxydant secondaire
<ul style="list-style-type: none"> • Agranulomatoses septiques • Psoriasis 	<ul style="list-style-type: none"> • Cancers • Autoimmunité • Cataracte • Dégénérescence maculaire • Sclérose latérale amyotrophique • Photo-veillessement cutané • Photosensibilisation • Irradiation • Intoxications : CCl₄, Cd, Fe, alcool, • Hémochromatose 	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie d'Alzheimer • Stérilités masculines • Maladies virales : EBV, HVB • Rhumatismes • Athérome • Asthme • Insuffisance respiratoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabète • Insuffisance rénale • Mucoviscidose • Sida • Choc septique • Infarctus du myocarde • Ischémies/reperfusion • Parkinson • Brûlures • Thalassémie • Greffes d'organes Traitements : <ul style="list-style-type: none"> • Anticancéreux • PUVA thérapie • Oxygène hyperbare

Figure 21 : Relations entre les maladies et le stress oxydant [28]

Annexe 2. Apports nutritionnels conseillés en oligo-éléments (fer, zinc, iode, cuivre et fluor) chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent [4]

Âge	Fer (mg/j)	Zinc (mg/j)	Iode (µg/j)	Cuivre (mg/j)	Fluor (1)	
					(2) (mg/j)	(3)
0-6 mois	6 – 10	5	40	0,4 – 0,7	0,25	0
7-12 mois	6 – 10	5	50	0,4 – 0,7	0,25 (4)	0
1-3 ans	7	6	80	0,8	0,5	0,25
4-6 ans	7	7	90	1,1	1,0	0,5
7-9 ans	8	9	120	1,2	1,0	0,5
10-13 ans	10	12	150	1,5	1,0	0,5
14-18 ans	13 (garçons) 16 (filles)	13 10	150	1,5	1,5	0,5

(1) Pas de complémentation nécessaire si la concentration de fluor dans l'eau de boisson est supérieure à 0,6 mg.L⁻¹.

(2) Complémentation pour une concentration de fluor dans l'eau de boisson inférieure à 0,3 mg.L⁻¹.

(3) Complémentation pour une concentration de fluor dans l'eau de boisson comprise entre 0,3 mg.L⁻¹ et 0,6 mg.L⁻¹.

(4) De la naissance à 2 ans.



Annexe 3. Apports nutritionnels conseillés en oligo-éléments (fer, zinc, iode, sélénium) chez la femme adulte, femme enceinte et femme allaitante. [4], [27]

	Fer (mg/j)	Zinc (1) (2) (3) (mg/j) (4)		Iode (µg/j)	Sélénium (µg/j)
Femme adulte	16	12	7	150	50
Femme enceinte	25 – 35	16	11	200 – 250	60
Femme allaitante	10	23	15	200 – 250	60

(1) L'ANC augmente au cours de la gestation, valeurs pour le dernier trimestre.

(2) L'ANC diminue au cours de la lactation, valeurs pour le premier mois.

(3) Dans le cadre d'une alimentation équilibrée mais relativement pauvre en produits d'origine animale.

(4) Dans le cadre d'une alimentation équilibrée mais relativement riche en produits d'origine animale.



Annexe 4. Apports nutritionnels conseillés en oligo-éléments chez la femme de 20 à 55 ans, la femme de 55 à 75 ans, l'homme de 20 à 55 ans, l'homme de 55 à 75 ans et chez la personne âgée de plus de 75 ans en France. [4], [27]

	Femme de 20 à 55 ans	Femme de 55 à 75 ans	Homme de 20 à 55 ans	Homme de 55 à 75 ans	Personne âgée > 75 ans
Cr (µg)	55	60	65	70	125
Cu (mg)	1,5	1,5	2	1,5	1,5
Fe (mg)	16	9	9	9	10
F (mg)	2	2	2,5	2,5	2
I (µg)	150	150	150	150	150
Se (µg)	50	60	60	70	80
Zn (mg) (1)	7 à 12	8 à 14	9 à 14	8 à 14	8 à 14

(1) La biodisponibilité du zinc varie en fonction des aliments : son absorption intestinale passe de plus de 35% si le repas est très riche en protéines animales, à 20-30% pour un repas occidental moyen et à moins de 15% pour un repas riche en produits végétaux et pauvre en viande. Ainsi, les ANC ont deux bornes : les valeurs les plus faibles correspondent aux ANC pour une absorption intestinale d'environ 30% (repas assez riche en protéines animales) et les plus hautes pour une absorption intestinale d'environ 20%.



Annexe 5. Teneur en cuivre dans les aliments [108]

	Cuivre (mg/100 g d'aliment)
Foie de veau, cuit	20,1
Foie d'agneau, cuit	8,45
Spiruline (algue), séchée ou déshydratée	6,1
Lentin comestible ou shiitaké (champignon), séché	5,17
Cacao, non sucré, poudre soluble	3,69
Foie de génisse, cuit	3,46
Crabe ou tourteau, bouilli/cuit à l'eau	2,71
Pain de mie multicéréale	2,6
Escargot, cuit	2,3
Farine de soja	2,23
Calamar ou encornet, cuit	2,11
Basilic, séché	2,1
Noix de cajou, grillée	2
Graine de tournesol, grillée	1,83
Noix du Brésil	1,75
Chocolat noir, sans sucres ajoutés, en tablette	1,7
Graine de pavot	1,63
Tahin ou purée de sésame	1,61
Graine de sésame	1,58
Café, moulu	1,55
Menthe, séchée	1,54
Noisette	1,5
Tomate, séchée	1,42
Chocolat noir à 70% de cacao minimum, en tablette	1,4
Graine de cucurbitacées	1,34
Poivre gris, poudre	1,33
Curcuma, poudre	1,3
Homard, bouilli/cuit à l'eau	1,3
Lentille corail	1,3
Huître	1,24



Poivre noir, poudre	1,23
Graine de lin	1,22
Curry, poudre	1,2
Noix de pécan	1,2
Pignon de pin	1,2
Marjolaine, séchée	1,13
Amande, grillée	1,1
Herbes de Provence, séchées	1,06
Foie de dinde, cuit	1,05
Son de blé	1,05
Noix de muscade	1,03
Arachide	1
Chocolat noir à moins de 70% de cacao, en tablette	1



Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.



OLIGO-ÉLÉMENTS : EXCÈS, CARENCES ET CONSEIL OFFICINAL

Bien que présents en très faible quantité dans notre organisme, les oligo-éléments se révèlent être indispensables au fonctionnement de divers systèmes enzymatiques et hormonaux. Ils jouent également un rôle incontournable dans les mécanismes de défense de l'organisme, notamment dans la lutte contre le stress oxydatif.

Le maintien d'un statut optimal en oligo-éléments par des apports alimentaires suffisants et variés est nécessaire puisqu'une carence en un ou plusieurs oligo-éléments, au même titre qu'un excès, peut être à l'origine de nombreuses manifestations pathologiques, troubles parfois dramatiques qui ne sont pas toujours réversibles après correction du statut.

Les excès en oligo-éléments restent relativement rares et s'observent principalement à la suite d'accidents ou d'exposition professionnelle. À l'inverse, de nombreuses situations, tant physiologiques que pathologiques, peuvent être à l'origine de déficits en oligo-éléments, déficits qui peuvent évoluer vers des états de carence s'ils ne sont pas pris en charge.

La prise en charge de ces déficits peut être réalisée, sous le conseil du pharmacien, par le biais de l'oligothérapie. Dénuée de toxicité, cette thérapeutique pourra également être proposée au comptoir dans le traitement de nombreux troubles fonctionnels.

Ce travail sera également l'occasion d'étudier un oligo-élément spécifique dans l'organisme, le cuivre. Moins connu du grand public que le fer ou l'iode par exemple, cet oligo-élément est pourtant impliqué dans de nombreux mécanismes biologiques.

Mots-clés : Oligothérapie – Oligo-éléments – Nutrition – Excès – Carences – Cuivre

TRACE ELEMENTS : EXCESSES, DEFICIENCIES AND OFFICIAL ADVICE

Although presents in small quantity in our body, trace elements prove to be essential for functioning of various enzymatic and hormonal mechanisms. They also play an important part in the body's defense mechanisms, especially in the fight against oxidative stress.

The preservation of an optimal status in trace elements by sufficient and varied dietary intake is necessary because a deficiency of one or several trace elements, in the same way as an excess, can be at the origin of many pathological manifestations, problems that can be sometimes dramatic and not always reversible after correction of status.

Excesses in trace elements are relatively rare and are mainly observed as a result of accidents or professional exposure. On the other hand, many situations, both physiological and pathological, can lead to deficits in trace elements, deficits which can progress to deficiencies if they are not taken care of.

The care of these deficits can be carried out, under the advice of the pharmacist, through oligotherapy. Non-toxic, this therapeutics can also be offered at the counter in the treatment of many functional disorders.

This work will also be the opportunity to study a specific trace element in the body, the copper. Less known of the general public than iron or iodine for example, this trace element is nevertheless involved in many biological mechanisms.

Keywords : Oligotherapy – Trace elements – Nutrition – Excesses – Deficiencies – Copper

