



HAL
open science

Les oligoéléments : rôle et conseils du pharmacien d'officine

Virginie Charbit

► **To cite this version:**

Virginie Charbit. Les oligoéléments: rôle et conseils du pharmacien d'officine . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01565830

HAL Id: dumas-01565830

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01565830v1>

Submitted on 15 Sep 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE VENDREDI 23 JUIN 2017

PAR

Virginie CHARBIT
Née le 28 avril 1972 à Paris

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

TITRE :

**LES OLIGOELEMENTS : RÔLE ET CONSEILS DU PHARMACIEN
D'OFFICINE**

JURY :

Président : Professeur Frédérique GRIMALDI

Membres : Docteur Edouard LAMY
Docteur Oriane BERGEOT
Docteur Célia CANINO

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRAN, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen:</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO - INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE Hervé KOVACIC	M. Vincent PEYROT, M.
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI,
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-
BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE,
PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE
ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-
GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-
MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE,
HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS -KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE
ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-
RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE,
HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine
LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE	M. Jean-Pierre CALISSI
---	------------------------

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Catherine DIANA Mme Sandrine FRANCO- ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU- LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET- LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Thierry ATHUYT
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	Mme Manon ROCHE
---------------------------------	-----------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	Mme Camille DESGROUAS
-------------------	-----------------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Benjamin GUILLET M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCE

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien- Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien-Praticien hospitalier

**« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRE
A LEUR AUTEUR »**

REMERCIEMENTS

Je remercie en tout premier lieu mes enfants Eden et Solal qui ont su être compréhensifs et patients surtout pendant les périodes d'examens.

Je remercie Audrey, Sacha, Robin, Julien, Rayan, Fares, Pointou, Chris, Steven, PH, Laetitita, tous les niçois qui m'ont intégré malgré la différence d'âge et qui m'ont permis de suivre ces études avec beaucoup plus de confiance.

Je remercie Marie, les liens que nous avons tissés toutes les deux malgré les 21 ans qui nous séparent sont incroyables et j'espère qu'ils perdureront.

Je remercie Célia, Nagham, Stéphane, Jérémy, Alexandra pour être présents, je suis fière d'être votre pote ☺

Je remercie aussi les titulaires qui m'ont accueilli dans leur officine afin de m'enseigner le métier, Oriane Bergeot, Mr Deghilage, Christine et Jean Damien Bastia pour la Pharmacie de la Galerie Auchan Saint Loup, Célia Canino qui a cru en moi en m'embauchant malgré mon manque d'expérience.

Je remercie les enseignants de la faculté pour le savoir qu'ils m'ont apporté.

Reprendre des études si tard n'est pas chose facile et je remercie du fond du cœur toutes les personnes qui ont rendu cette épreuve plus facile et qui m'ont permis de me surpasser.

Merci d'être vous et de me faire confiance !

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	15
I. RAPPEL	18
A. GENERALITES	18
1. Apports nutritionnels conseillés (ANC) en macro et en microéléments.....	19
2. Mécanismes d'action.....	21
a) Activité enzymatique	21
b) Activité des hormones.....	22
c) Activité des canaux ioniques	23
3. Métabolisme	23
B. LES PRINCIPAUX OLIGOELEMENTS.....	24
1. LE FER (Fe).....	24
a) Rôle physiologique	24
b) Sources d'apport.....	25
c) Décision des autorités de santé européenne.....	26
2. LE ZINC (Zn)	27
a) Rôle physiologique	27
b) Sources d'apports.....	30
c) Décision des autorités de santé.....	31
3. L'IODE (I)	32
a) Rôle physiologique	32
b) Les sources d'apport.....	33
c) Décision des autorités de santé européennes.....	34
4. LE SELENIUM (Se).....	34
a) Rôle physiologique	34
b) Les sources d'apport.....	36
c) Décision des autorités de santé européennes.....	36
5. LE CUIVRE (Cu)	37
a) Rôle physiologique	37
b) Sources d'apports.....	40
c) Décision des autorités de santé européennes.....	40
6. LE CHROME (Cr).....	41
a) Rôle physiologique	41
b) Sources d'apport.....	43
c) Décision des autorités de santé européennes.....	44
7. LE MANGANESE (Mn).....	45
a) Rôle physiologique	45
b) Sources d'apports.....	46
c) Décision des autorités de santé européennes.....	47
8. LE MOLYBDENE (Mo).....	47
a) Rôle physiologique	47
b) Sources d'apports.....	48
9. LE VANADIUM (Vd)	48
a) Rôle physiologique	48
b) Sources d'apports.....	49
10. LE COBALT (Co)	49
a) Rôle physiologique	49
b) Sources d'apports.....	50

11.	LE SILICIUM (Si).....	50
a)	Rôle physiologique	50
b)	Sources d'apports.....	51
c)	Décision des autorités de santé européennes.....	51
12.	LE FLUOR (F).....	52
a)	Rôle physiologique	52
b)	Sources d'apports.....	53
13.	LE NICKEL (Ni)	53
a)	Rôle physiologique	53
b)	Sources d'apports.....	53
14.	L'ETAIN (Sn).....	54
a)	Rôle physiologique	54
b)	Sources d'apport.....	54
15.	LE LITHIUM (Li).....	54
a)	Rôle physiologique	54
b)	Sources d'apport.....	55
LES DESEQUILIBRES D'APPORT ET D'ELIMINATION		56
A.	CARENCES	56
1.	En FER : ANEMIE FERRIPRIVE	56
2.	EN ZINC : ACRODERMATIE ENTEROPATHIQUE	58
a)	Cliniques / Symptômes.....	58
b)	Physiopathologie	59
(1)	Les nucléotides.....	59
(2)	Le métabolisme lipidique	59
(3)	La spermatogénèse.....	59
(4)	L'immunité et l'inflammation	60
(5)	Action antioxydante	60
(6)	Activité sensorielle	60
c)	Etiologies.....	61
3.	EN IODE : CRETINISME / HYPOTHYROÏDIE.....	62
4.	EN SELENIUM : maladie de keshan	62
a)	Cliniques et symptômes.....	62
b)	Etiologies.....	63
5.	EN CUIVRE : MALADIE DE MENKES ET DE WILSON	63
a)	Cliniques et symptômes.....	63
b)	Etiologies.....	64
6.	EN CHROME : DIABETE	65
7.	EN MANGANESE : MALADIE ARTICULAIRE DE MSELEMI.....	65
8.	EN MOLYBDENE	66
9.	EN SILICIUM	66
10.	EN COBALT.....	66
11.	EN FLUOR : CARIE DENTAIRE	66
12.	EN NICKEL.....	67
13.	EN ETAIN.....	67
14.	EN LITHIUM	67
B.	LES SURCHARGES	68
1.	EN FER.....	68
2.	EN ZINC.....	70
3.	EN IODE	70
4.	EN SELENIUM	71
5.	EN CUIVRE.....	72

6.	EN CHROME	73
7.	EN MANGANESE	73
8.	EN MOLYBDENE	74
9.	en VANADIUM.....	74
10.	EN SILICIUM	74
11.	EN COBALT.....	75
12.	EN FLUOR.....	75
13.	EN NICKEL.....	76
14.	EN ETAIN.....	77
15.	EN LITHIUM	77
ROLE ET CONSEILS DU PHARMACIEN D'OFFICINE.....		78
A.	EN GENERAL.....	78
B.	SITUATIONS DE COMPTOIR.....	80
1.	La personne âgée	80
a)	Le Fer	81
b)	Le zinc.....	81
c)	Le cuivre	82
(1)	Protection du cartilage.....	83
(2)	Action sur les médiateurs inflammatoires	85
d)	Le sélénium	86
2.	Le patient diabétique de type 2.....	89
a)	Le Chrome.....	89
b)	Le zinc.....	90
3.	La femme enceinte	91
a)	Le fer	92
b)	Le zinc.....	93
4.	L'enfant	93
a)	Le nouveau-né	94
b)	Le nourrisson et l'enfant	95
c)	L'adolescent.....	96
5.	Le sportif	97
a)	Le cuivre	97
b)	Le sélénium	98
c)	Le zinc.....	98
d)	Le fer	98
CONCLUSION.....		101
BIBLIOGRAPHIE		103
WEBOGRAPHIE.....		106
SERMENT DE GALIEN		107

TABLES DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableaux

Tableau 1. Apports nutritionnels conseillés en minéraux et en oligoéléments pour la population française	20
Tableau 2. Source de surcharge iodée les plus communes.....	71
Tableau 3. Interaction entre les oligoéléments. (Brigo, 1999).....	79
Tableau 4. Apports nutritionnels conseillés en éléments minéraux chez la femme, approuvés par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Commission AMM du 7 mars 2002, circulaire n° 02-0274).....	91
Tableau 5. Apports nutritionnels conseillés en minéraux et en oligoéléments pour les enfants (Martin et al., 2001).....	94

Figures

Figure 1. Structure moléculaire du facteur de croissance du tripeptide-1 montrant des liaisons de cuivre centralement situées (Cu ++). IS University 2017.....	21
Figure 2. Le domaine de liaison à l'ADN d'un récepteur nucléaire. (Valentina Guasconi, Hakima Yahy, Slimane Ait-Si-Ali) 2003.....	22
Figure 3. Compétition entre le Lithium et le Sodium dans le tube collecteur. (Bedford JJ, Weggery S, Ellis G, McDonald FJ, Joyce PR, Leader JP, Walker RJ: Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride. Clin J Am Soc Nephrol 2008, 3:13)	23
Figure 4. Mouvements du fer entre les différents compartiments de l'organisme. (LOREAL et al., 2001).....	25
Figure 5. Mécanisme de l'absorption du zinc (Seve, 2002)	29
Figure 6. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes. (dossier.univ-st-etienne.fr).....	33
Figure 7. Cycle d'oxydo-réduction de la glutathion peroxydase. (V Eduardo E. Alberto Vanessa do Nascimento; Antonio L. Braga. 2010)	35
Figure 8. Distribution du cuivre dans l'organisme (GUIRAUD et al., 2003).....	38
Figure 9. Métabolisme du cuivre dans la cellule en général (GUIRAUD et al., 2003)	38
Figure 10. Mode d'action du chrome (Roussel et al., 2009).	42
Figure 11. Schéma du transport de manganèse dans un neurone.....	46
Figure 12. Articulation normale et structure du cartilage articulaire. (Corvol, 2009)....	84
Figure 13. Articulation arthrosique	85
Figure 14. Physiopathologie résumée de l'arthrose. (Chevalier X. Physiopathologie de l'arthrose in Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Appareil locomoteur, 14 - 003 - C -10, 2008.)	85
Figure 15. Effets cellulaires proposés du sélénium d'hydrogène et du méthylsélénol. (Zeng et al., 2008).....	88
Figure 16. Situations favorisant un état de stress oxydant au cours du diabète de type 2 ou du syndrome métabolique.	90
Figure 17. Réaction de Fenton et Haber-Weiss : génération de radicaux hydroxyles en présence de fer.	92
Figure 18. Mécanismes probablement impliqués dans les perturbations du métabolisme du fer observées chez l'athlète. (d'après Couzy et al., 1995).....	99

INTRODUCTION

L'alimentation est supposée apporter au corps humain tous les nutriments nécessaires à une croissance et un développement parfait. Elle doit apporter des vitamines, des macroéléments, des microéléments et de l'énergie qui vont contribuer au maintien de l'homéostasie. Les microéléments présents à des taux infimes sont tout aussi importants que les macroéléments (magnésium, potassium, calcium, soufre, chlore, sodium) présents à des concentrations beaucoup plus importantes.

L'utilisation des oligoéléments remonte à l'Antiquité, bien avant l'apparition de l'allopathie. Par exemple, le cuivre (Cu) soulageait les pathologies articulaires et l'argent (Ag) par son action bactériostatique permettait de purifier l'eau de boisson.

Au fil des années, des recherches ont permis d'établir l'importance de l'oligothérapie et c'est Jacques Ménétrier, médecin ancien Interne des Hôpitaux de Paris, en 1958, qui propose, dans un ouvrage, une approche différente de cette science. Il établit la Médecine Fonctionnelle. Cette médecine établit une relation entre les oligoéléments et les causes de dysfonctionnement organique, travaillant ainsi sur le terrain et non sur les symptômes. Il décrit 5 diathèses différentes. Selon le Docteur Ménétrier : « Les diathèses sont déterminées par des caractéristiques cliniques, para-cliniques et biologiques associées à un comportement physique et psychique, l'ensemble s'inscrivant sur une base génétique (facteurs héréditaires) »

- **Diathèse I** : Elle fait référence au terrain allergique. Dans ce contexte elle caractérise la violente réaction de l'organisme face à l'introduction d'une toxine ou d'un élément infectieux. Elle est représentée par des individus présentant une fatigue du matin, une mise en marche longue et un bien-être le soir, ces individus ont beaucoup d'énergie, d'optimisme et ont souvent du mal à se coucher le soir. Cette diathèse requiert

une supplémentation en manganèse.

- **Diathèse II** : Elle est dite hyposthénique caractérisant une fatigue progressive qui s'installe tout au long de la journée. C'est en général un individu qui nécessite beaucoup de repos avant de pouvoir retourner au travail, il est également très pessimiste et angoissé et n'a pas confiance en lui. Cette diathèse requiert l'association manganèse-cuivre.

- **Diathèse III** : Caractérisée par la dystonie, elle se manifeste autour de la cinquantaine et présente des lésions athérosclérotiques, lésions liées à l'âge. L'association manganèse-cobalt est requis pour cette diathèse.

- **Diathèse IV** : Elle est dite anergique, elle est à l'opposé de la diathèse I, elle concerne les individus qui manquent d'auto-défense et présentent une déficience des défenses organiques. Elle peut s'accompagner d'une atteinte psychologique pouvant se traduire par un dégoût de la vie. L'association cuivre-or-argent est requise dans ce cas précis.

- **Diathèse V** : C'est un syndrome de désadaptation, elle peut se greffer sur les autres diathèses. Elle est caractérisée par un désordre hormonal (problèmes endocriniens), une baisse de glycémie s'accompagnant de fringales et une perte d'appétit sexuel voire de la frigidité ou de l'impuissance. Elle sera traitée par une association zinc-cuivre ou zinc-cuivre-cobalt en cas d'asthénie vespérale. (1)

L'approche de Ménétrier s'appelle l'oligothérapie catalytique, mais on distingue d'autres formulations pour cette science qui sont :

- L'oligothérapie nutritionnelle : elle représente l'apport adéquat de chaque oligoélément essentiel selon le besoin individuel. Un apport insuffisant provoque alors une carence tandis qu'une surcharge peut provoquer une intoxication.
- L'oligothérapie pharmacologique qui a pour but l'utilisation des oligoéléments comme médicaments dans le traitement d'affections déterminées en général

particulièrement graves (ostéoporose, arthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, maladie de Wilson) en les administrant à des doses élevées proches de la toxicité.

(2).

Les études menées sur les oligoéléments s'arrêtent pour beaucoup au début des années 2000, il y a eu beaucoup de publications ainsi que de littérature dans les années 90, puis l'engouement pour l'oligothérapie s'est peu à peu amenuisé. Toutefois ils gardent une place bien présente dans notre quotidien puisqu'ils sont partie intégrante de tous les compléments alimentaires vendus en pharmacie aujourd'hui. Le rôle du pharmacien dans ce contexte est d'étudier les besoins du patient et le guider dans son choix.

Après des rappels généraux sur les principaux oligoéléments, nous détaillerons les conséquences d'une carence et d'un surdosage et enfin nous développerons le rôle du pharmacien et les conseils qu'il peut donner au comptoir.

I. RAPPEL

A. GENERALITES

Même si les oligoéléments (du grec oliogos qui signifie peu) sont présents en faible quantité dans l'organisme, à l'état de trace, ils s'avèrent essentiel pour le fonctionnement normal de notre organisme. C'est grâce aux recherches et découvertes avancées en biochimie, histologie, immunologie qu'on a réussi à mieux comprendre leur importance dans ce bon fonctionnement. Il a été découvert qu'ils ont la particularité de se fixer sur des protéines (les métalloprotéines) en modifiant leurs propriétés. D'ailleurs, l'essentialité des oligoéléments répond aux critères fixés par Cotzias en 1967, à savoir être présent dans les tissus vivants à une concentration relativement constante, et provoquer par leur retrait de l'organisme, des anomalies structurelles et physiologiques voisines dans plusieurs espèces. La supplémentation de l'élément suffit à prévenir ou guérir ces troubles. (3)

La définition d'oligoélément fût donnée par Gabriel Bertrand, pharmacien et docteur en sciences, au début du XXème siècle. Ils sont présents dans l'organisme à une teneur inférieure à 1 mg/kg de poids corporel.

Les oligoéléments (OE) répondent à une classification spécifique qui les divise en quatre groupes :

- Les OE essentiels : Iode, Fer, Cuivre, Zinc, Sélénium, Chrome, Molybdène, Fluor
- Les OE à faible risque de carence (non prouvée chez l'Homme) : Manganèse, Silicium, Vanadium, Nickel, Etain, Cobalt
- Les OE expérimentalement essentiels : Bore, Brome, Arsenic, Plomb, Cadmium, Lithium

Les OE pour lesquels existent potentiellement quelques preuves embryonnaires

d'essentialité : Scandium, Tellurium, Beryllium, Lanthane, Niobium. (3)

Leur caractère essentiel s'explique par plusieurs particularités inhérentes à chacun : certains sont cofacteurs d'enzyme (zinc), d'autres entrent dans la structure des vitamines (le cobalt et le molybdène), d'autres participent à l'expression des signaux hormonaux (le zinc et l'iode) ou à la défense de l'organisme (fer, zinc, sélénium), enfin certains ont un rôle structural (le zinc et le silicium).

Le passage dans le milieu gastrique à pH très bas provoque une dissociation des complexes d'origine pour tous les oligoéléments qui n'arrivent pas fortement liés à une molécule alimentaire (fluorures, iodures, zinc, cuivre, manganèse). Seul le fer provenant de l'hémoglobine ou de la myoglobine résiste à ce passage acide.

La cuisson des aliments représente également un facteur d'absorption pour les OE, ainsi les composés de Maillard obtenus par réaction à haute température entre glucides et protides et d'autres dérivés de conjugaison telle que la lysino-alanine entraînent une élimination excessive en oligoéléments.

Les aliments peuvent avoir une incidence sur la qualité d'absorption des oligoéléments. Globalement, l'effet des repas est inhibiteur sur l'absorption des OE qui sont mieux absorbés à jeun.

Par exemple ; L'acide ascorbique augmente l'absorption du fer et diminue celle du cuivre. Les fibres diminuent celle du fer, du zinc et du manganèse. L'alcool augmente l'absorption du zinc et diminue celle du fer. Le calcium diminue l'absorption du fer, du manganèse et du zinc.

1. APPORTS NUTRITIONNELS CONSEILLES (ANC) EN MACRO ET EN MICROELEMENTS

Il a été établi des ANC en fonction de l'âge (4), du sexe et de l'état général des individus comme suit :

Catégories	Nourrisson < 1 an	Enfants 1 à 3 ans	Enfants 4 à 12 ans	Adolescents	Hommes adultes	Femmes adultes	Limites de sécurité
Ca (mg)	400 à 600	500	700 à 1200	1200	900	900	1800
Cr (µg)	-	25	35 à 45	50	65	55	125
Cu (µg)	0,4 à 0,7	0,8	1 à 1,5	1,5	2	1,5	5
Fe (mg)	8 à 10	7	8 à 13	13 à 16	9	16	36
F (mg)	-	0,5	0,8 à 1,5	2	2,5	2	-
I (µg)	40 à 50	80	90 à 150	150	150	150	200
Mg (mg)	40 à 60	80	130 à 280	370 à 410	420	360	840
Mn (mg)	1	1	2 à 3	4	4	4	8
Mo (µg)	40	40	50 à 100	150	150	150	300
P (mg)	300 à 500	360	450 à 830	800	750	750	1600
Se (mg)	10 à 15	20	30 à 45	50	60	50	150
Zn (mg)	5	6	7 à 12	10 à 13	12	10	15

Tableau 1. Apports nutritionnels conseillés en minéraux et en oligoéléments pour la population française

(Martin et al., 2001)

Les ANC diffèrent également en fonction de l'état général de santé. Ainsi une femme enceinte ou allaitante n'aura pas les mêmes besoins. Les besoins de la personne âgée diffèrent également. Par exemple l'ANC du calcium pour une personne âgée est de 1200 mg/jour, les besoins d'une femme enceinte en fer passent à 30 mg/jour. Pour les autres minéraux les besoins sont globalement les mêmes, cependant il faut considérer que la personne âgée va moins se nourrir en vieillissant et va par conséquent se retrouver rapidement en carence.

2. MECANISMES D'ACTION

Ils participent à une multitude de réactions chimiques en se comportant comme des catalyseurs. Ils interviennent dans les réactions enzymatiques, ils intègrent les structures moléculaires des hormones et ils ont une action sur les canaux ioniques. (5)

a) Activité enzymatique

Certains oligoéléments sont nécessaires à l'activité des enzymes en se fixant à elles selon deux schémas possibles :

- Ils sont intégrés dans la structure moléculaire de l'enzyme et elle devient alors une métallo-enzyme. Leur liaison est forte et stable. L'hémoglobine qui intègre le fer à la protoporphyrine, la vitamine B12 qui intègre le cobalt à la protoporphyrine ou encore le cuivre qui a la particularité de se fixer à plusieurs enzymes et qui entre dans la fabrication de l'élastine et du collagène via la lysyl-oxydase ou la synthèse des catécholamines via la dopamine beta-hydroxylase.

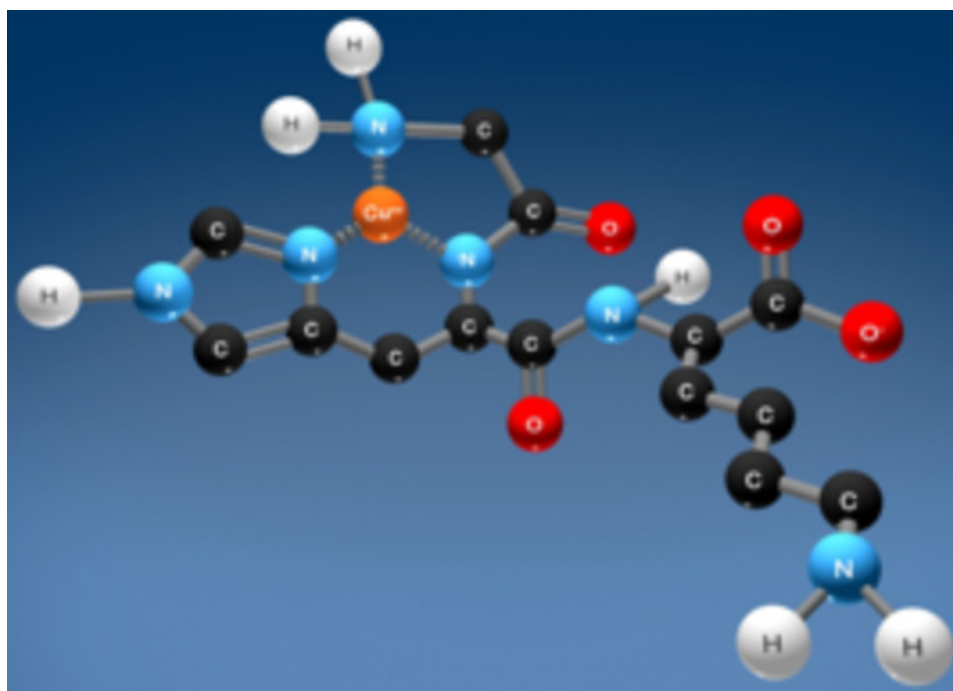


Figure 1. Structure moléculaire du facteur de croissance du tripeptide-1 montrant des liaisons de cuivre centralement situées (Cu ++). IS University 2017

- Ils sont des cofacteurs et activent l'enzyme. Dans ce cas la liaison est faible puisque l'oligoélément est facilement dissociable de la structure protéique.

b) Activité des hormones

A l'instar des enzymes, l'oligoélément peut agir sur les hormones de trois façons distinctes :

En tant que cofacteur et dans ce cas il est nécessaire à la synthèse de l'hormone. Le zinc avec la delta- 5 réductase intervenant dans le métabolisme de la testostérone.

Il peut intégrer la structure moléculaire de l'hormone et lui donner une forme spatiale optimum pour être reconnue par son récepteur : l'iode et les hormones thyroïdiennes, le zinc et la thymine, le chrome dans la composition du facteur de tolérance au glucose en synergie avec la vitamine PP.

Son action concerne le récepteur lui-même, soit il facilite la fixation de l'hormone. soit il l'inhibe. Le zinc maintient la structure tertiaire des protéines dites « en doigt de zinc » indispensable à la transcription en permettant la liaison du récepteur à son HRE (hormon response element).

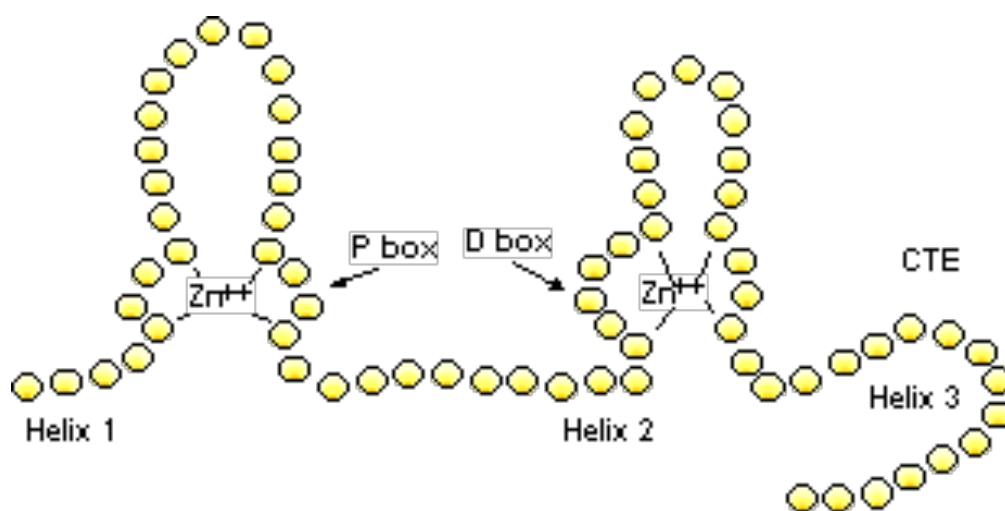


Figure 2. Le domaine de liaison à l'ADN d'un récepteur nucléaire. (Valentina Guasconi, Hakima Yahi, Slimane Ait-Si-Ali) 2003

c) Activité des canaux ioniques

Les canaux ioniques membranaires (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+}) sont à l'origine du passage de l'information dans la cellule. Les canaux potassiques et calciques sont antagonistes. La stimulation du canal potassique ou l'inhibition du canal calcique entraîne une action hypotensive. Le manganèse inhibe l'entrée du calcium et donc la sortie du potassium.

Le lithium inhibe le canal sodique s'opposant ainsi à l'activité excitatrice du sodium.

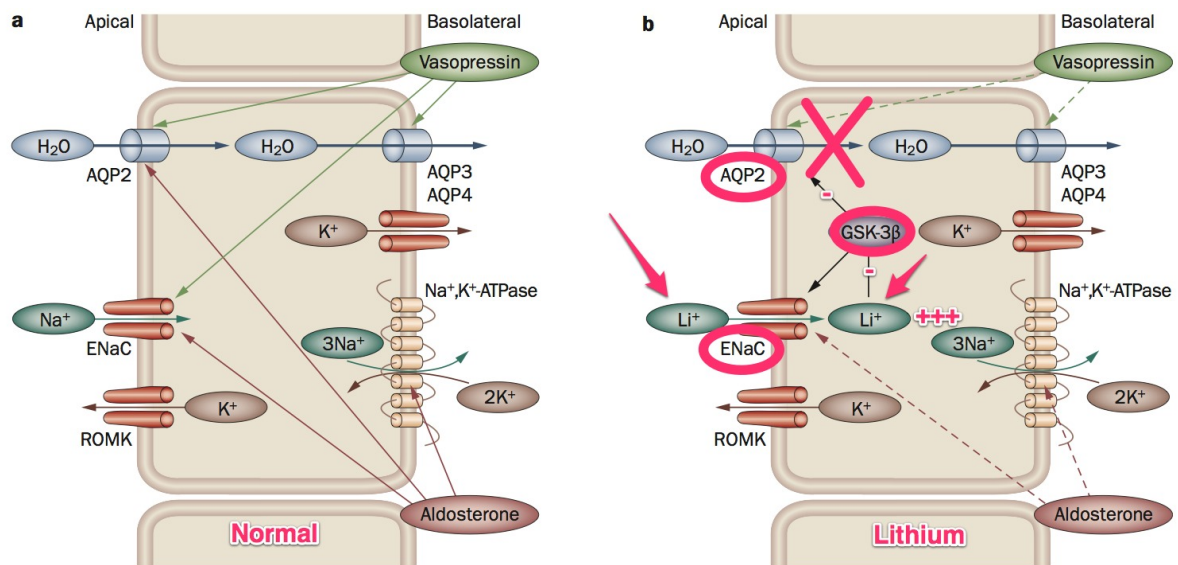


Figure 3. Compétition entre le Lithium et le Sodium dans le tube collecteur. (Bedford JJ, Weggery S, Ellis G, McDonald FJ, Joyce PR, Leader JP, Walker RJ: Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride. Clin J Am Soc Nephrol 2008, 3:13)

3. METABOLISME

Les OE ont un métabolisme mettant en jeu les transporteurs protéiques spécifiques pour franchir les membranes intestinales. Ils existent sous différentes formes :

- Libres, ionisés ou non
- Liés à des petites molécules plus ou moins solubles
- Liés à des protéines spécifiques ou non spécifiques.

Le transport peut être passif et se fait par diffusion simple ou active par liaison à une protéine. Toutefois il est rare de trouver des oligoéléments sous forme d'ions libres, ils sont

le plus souvent liés à divers transporteurs (le cobalt et la vitamine B12 sous forme de cyanocobalamine ou le chrome qui forme le facteur de tolérance au glucose avec l'acide nicotinique, le glycolle, la cystéine et l'acide glutamique). (3)

Leur stockage se fait le plus souvent dans le foie, mais aussi les reins, le tissu osseux et l'intestin.

Leur élimination peut se faire par voie biliaire ou pancréatique (cuivre, fer, manganèse ou encore zinc) ou par voie urinaire (sélénium, chrome, iode et fluor). La sueur est également une voie d'élimination notamment pour le zinc, le sélénium, le cuivre. (5)

B. LES PRINCIPAUX OLIGOELEMENTS

1. LE FER (FE)

a) Rôle physiologique

Bien que le fer soit retrouvé en très faibles quantités dans l'organisme (0,005% du poids corporel), il est essentiel si ce n'est vital pour la constitution de l'hémoglobine et de la myoglobine. Il existe dans l'organisme sous deux formes : le fer héminique (Fe^{2+}) et le fer non héminique (Fe^{3+}). Le fer héminique est celui qui contribue à la structure de l'hème, il est partie intégrante de l'hémoglobine et de la myoglobine permettant ainsi le transport de l'oxygène dans les globules rouges et les muscles (notamment le cœur). Il contribue également au transport d'électrons dans les mitochondries en agissant sur les cytochromes, à la destruction des peroxydes dans le cerveau, par stimulation des catalases et des peroxydases. Il participe à l'hydroxylation des stéroïdes au niveau des glandes surrénales, il intervient aussi dans le métabolisme des catécholamines par action sur les monoamineoxydases et il participe à la synthèse de l'ADN en activant la ribonucléotide réductase au niveau des ribosomes et des noyaux de la cellule.

Le fer non héminique n'est pas incorporé dans la structure de l'hème mais est présent dans certaines enzymes et correspond aux formes de transport (transferrine) et de réserve du fer. Les réserves de fer sont essentiellement localisées dans le foie, la rate, la moelle osseuse et les muscles squelettiques (sous forme d'hémosidérine).

La transferrine est la protéine de transport du fer. Elle l'apporte aux tissus qui en ont besoin avec en premier lieu le tissu hématopoïétique. Son rôle ne s'arrête pas là puisqu'elle assure également la récupération du fer libéré par les globules rouges et l'hémoglobine. Ainsi lors de la destruction des globules rouges, le fer est conservé afin d'être réutilisé. (6)

b) Sources d'apport

Si le fer n'est pas forcément détruit avec les globules rouges, le pool de fer varie et l'alimentation reste la meilleure source d'approvisionnement.

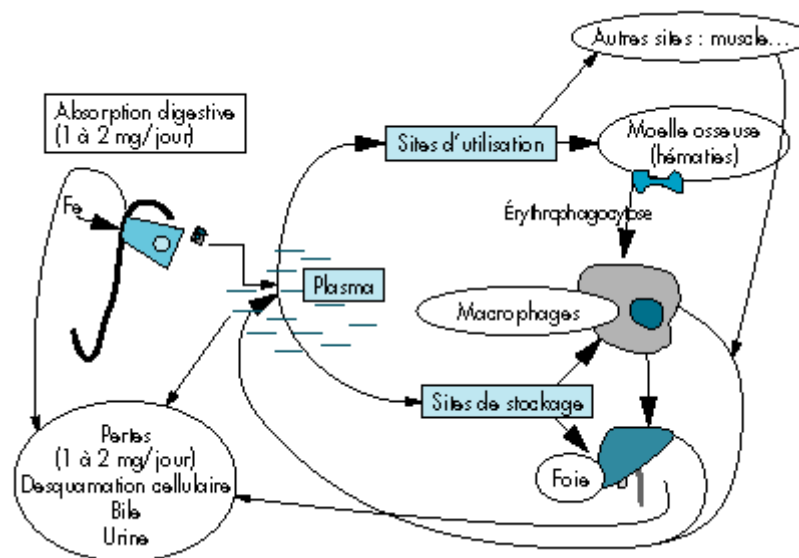


Figure 4. Mouvements du fer entre les différents compartiments de l'organisme. (LOREAL et al., 2001)

Le fer présent au sein du plasma provient avant tout des sites d'utilisation et de stockage. Il s'agit en fait d'un fer recyclé. Le fer capté au niveau du tube digestif est quantitativement peu important et suffit à compenser parfaitement les pertes normales de fer.

Le fer héminique se trouve exclusivement dans les produits d'origine animale et constitue 40% du fer total. La viande de bœuf, le foie, les abats, les huitres et les œufs en sont riches. Contrairement au fer non héminique, il n'y a aucune influence d'autres aliments sur son absorption.

Le fer non héminique que l'on trouve dans le son de blé, les légumineuses (lentilles, pois chiches et haricots), le cacao ou la graine de maïs mais aussi dans les compléments alimentaires vendus en pharmacie a lui, des activateurs et des inhibiteurs. Ainsi on retrouve dans les activateurs la vitamine C et c'est pourquoi quelques marques présentes sur le marché ont associé de la vitamine C au fer. Les inhibiteurs sont les tanins du café mais surtout ceux du thé, le jaune d'œuf, les protéines du soja ou encore les phytates du pain de son et les fibres. (6)

c) Décision des autorités de santé européenne

Depuis 2012, les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission européenne) se sont prononcées sur certaines allégations santé des aliments et compléments alimentaires contenant du fer. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre contribuer :

- Au métabolisme énergétique normal,
- Aux fonctions intellectuelles normales,
- À la synthèse d'hémoglobine et de globules rouges,
- Au transport de l'oxygène dans le corps,
- Au fonctionnement normal du système immunitaire,
- À réduire la fatigue,
- Au développement intellectuel normal de l'enfant,

- À la division cellulaire,

Par contre, les aliments et compléments alimentaires contenant du fer ne peuvent pas prétendre :

- Influencer l'activité du cœur, des muscles ou du foie,
- Prétendre lutter contre la perte excessive de cheveux chez les femmes ménopausées,
- Contribuer au métabolisme des médicaments et autres substances actives. (g)

2. LE ZINC (ZN)

a) Rôle physiologique

Il n'existe dans l'organisme pratiquement pas de zinc libre. Par son unique degré d'oxydation il donne facilement des complexes. Les besoins en zinc sont quasi identiques pour les hommes et les femmes à savoir 8 à 15 mg/jour. En revanche chez la femme enceinte ou la femme allaitante ils sont augmentés (> 15 mg/ jour et même pouvant être supérieur à 25 mg/jour).

Le zinc est, après le fer, l'élément trace le plus important quantitativement dans l'organisme avec environ 2,5 grammes dont près de 85% dans les os et les muscles, 11% dans la peau et le foie et le reste dans les autres tissus.

Le zinc est indispensable dans la structure et la fonction d'un grand nombre de macromolécules. Il intervient dans l'expression des gènes et stabilise la structure des protéines, mais joue aussi un rôle prépondérant dans plus de 300 réactions enzymatiques dont :

- L'anhydrase carbonique et donc l'équilibre acide-base,

- La delta amino-lévéulinate déshydratase, intervenant ainsi dans la synthèse de l'hème,
- Le métabolisme des androgènes par le biais de la 5-alpha réductase, 3 alpha et 17 bêta hydroxystéroïdes et de l'adénylcyclase,
- La spermatogenèse et plus particulièrement dans la connexion tête-queue, la capacitation et la décondensation de la chromatine du spermatozoïde,
- La détoxification des radicaux libres via la superoxyde dismutase,
- Le métabolisme des alcools via l'alcool déshydrogénase,
- La rétinol déshydrogénase et à la synthèse de la « rétinol binding protein » (RBP),
- La thymidine-kinase, et les DNA et RNA polymérase, et les ribonucléases intervenant dans la synthèse des acides nucléiques, dont dépendent la multiplication cellulaire et la synthèse protéique,
- L'hormone de croissance (GH) et de la phosphatase alcaline osseuse dont il est le cofacteur,
- La superoxyde dismutase dont il est cofacteur avec le cuivre, il a également une action anti-radicalaire sur la formation du radical hydroxyle. Il peut s'opposer aux réactions non enzymatiques catalysées par le fer en produisant le radical hydroxyle. (7)

L'apport en zinc dans l'organisme est en grande partie assurée par l'absorption intestinale.

Le rendement de l'absorption intestinale du zinc s'adapte aux concentrations alimentaires.

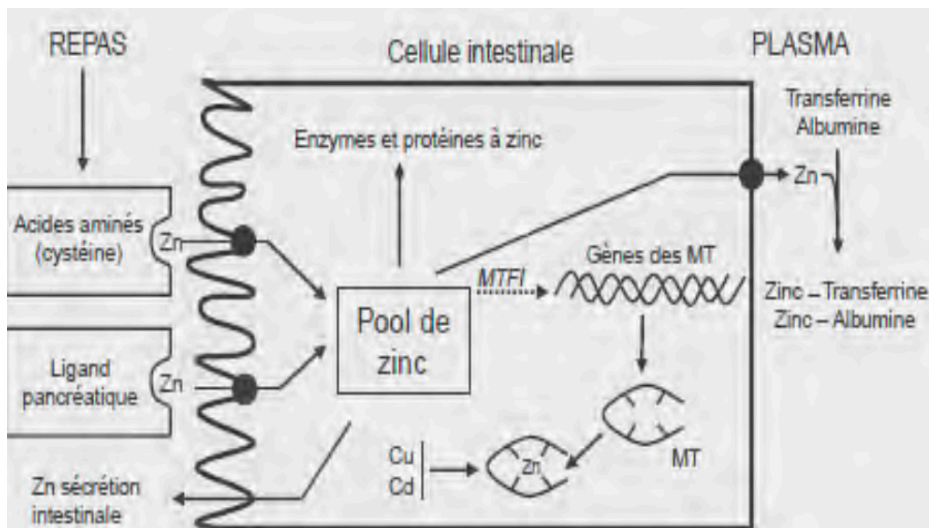


Figure 5. Mécanisme de l'absorption du zinc (Seve, 2002)

L'absorption du zinc se fait au niveau de l'intestin grêle et plus précisément au niveau du jéjunum. Lors d'un repas, le zinc semble être capté au niveau de la bordure en brosse de l'épithélium digestif par des acides aminés (cystéine) mais le mécanisme n'est pas encore élucidé. Dans la cellule intestinale, le zinc rejoint le pool de zinc labile dont une partie va se fixer sur des enzymes ou des protéines membranaires. L'autre partie va, soit se déplacer vers la membrane basolatérale pour aller dans le sang, soit se fixer à des protéines de petit poids moléculaire : les métallothionéines. (7)

Le foie joue un rôle important dans le métabolisme du zinc. Il est capable de mobiliser le zinc dans certaines pathologies et ainsi participe à la lutte contre les radicaux libres. La demi-vie hépatique en zinc est de quinze heures.

L'élimination zincique est essentiellement fécale. Elle est en moyenne de 10 mg/jour et participe de ce fait à l'homéostasie. Sont essentiellement éliminés dans les selles, le zinc endogène (mucine, salive, sécrétions gastriques, biliaires, pancréatiques) et le zinc provenant de l'alimentation mais qui n'a pas été absorbé. La voie rénale est également active mais dans une moindre mesure, et c'est cette voie qui contribue à une perte de zinc responsable de carences dans certains cas pathologiques. (8)

Le métallothionéines sont de petites protéines non spécifiques qui représentent la forme de stockage des métaux essentiels et peut constituer par conséquent une bonne source d'évaluation de l'état des réserves en zinc.

En pratique le zinc est surtout prescrit dans les cas d'acné il est en général prescrit à une dose de 30 mg/jour. Il est également présent dans les shampooings antipelliculaires. Il est présent dans les crèmes et pommades destinées à la réparation de la peau grâce à son action cocatrisante. Dans des cas de gros traumatismes tels que les grands brûlés il peut être administré par voie intraveineuse à des doses de 1 à 2 mg/jour.

L'action du zinc a également été démontrée dans le stockage et la sécrétion d'insuline. Il intervient, tout d'abord sur la structure de l'insuline et également sur la fixation de l'insuline à son récepteur.

b) Sources d'apports

Le zinc se trouve dans l'alimentation et dans les compléments alimentaires. L'aliment le plus chargé en zinc est probablement l'huitre mais on le trouve également à des concentrations élevées dans les viandes et les poissons, les fruits de mer, les céréales et les légumes secs.

De nombreux facteurs modifient l'absorption du zinc. Les protéines animales, le glucose, le lactose, les acides gras insaturés et le vin augmenteraient l'absorption du zinc, alors que les protéines de soja, le calcium, l'aspirine, l'alcool, les folates, eux, inhiberaient l'absorption du zinc par la formation d'un chélate insoluble. Les phytates dont l'effet se trouve potentialisé par le calcium est un inhibiteur également important. Parmi les autres oligoéléments, le cuivre, le cadmium et des doses élevées de fer inhibent l'absorption du zinc. (7)

c) **Décision des autorités de santé**

Les compléments alimentaires contenant du zinc peuvent prétendre contribuer :

- À la synthèse normale d'ADN,
- Au métabolisme acidobasique normal,
- Au métabolisme normal des aliments, des glucides (sucres), des acides gras, de la vitamine A,
- Aux fonctions intellectuelles normales,
- À la fertilité et à la reproduction normales,
- À la synthèse des protéines,
- Au maintien des os,
- Au maintien des cheveux, des ongles et de la peau,
- Au maintien de concentrations normales de testostérone dans le sang,
- À la vision normale,
- Au fonctionnement normal du système immunitaire,
- À la division cellulaire,
- À la protection des cellules contre les radicaux libres (effet antioxydant),

Par contre, les aliments et les compléments alimentaires contenant du zinc ne peuvent pas prétendre :

- Contribuer à la santé de la prostate ;
- Contribuer à la santé des articulations ;
- Améliorer l'haleine en neutralisant les composés soufrés volatils présents dans la bouche ;
- Contribuer à la santé du cœur et des vaisseaux sanguins ;

- Contribuer à maintenir la santé du cœur et des vaisseaux sanguins ;
- Contribuer aux fonctions et aux performances musculaires ;
- Réduire la fatigue (au sein d'un mélange de vitamines et de minéraux). (h)

3. L'IODE (I)

a) Rôle physiologique

L'iode est présent dans l'organisme en très faibles quantités, toutefois son rôle est prépondérant. Il a été découvert en 1811 par Bernard Courtois et nommé ainsi par Gay Lussac en référence à sa couleur violette. C'est en 1917 que Marine et Kimball ont mis en rapport la présence d'un goitre et la déficience en iode. Presque tout l'iode apporté par notre alimentation sous forme d'iodure est absorbé au niveau intestinal. Le corps en contient 10 à 20 mg, dont la moitié au sein de la thyroïde. Le reste se trouve à l'intérieur des cellules.

Il existe de très petites réserves dans les glandes salivaires, la muqueuse gastrique et les glandes mammaires en période de lactation. Dans la thyroïde, l'iode est fixé à une protéine pour donner la tri-iodothyronine (T3) et la tétra-iodothyronine (T4 ou thyroxine). Libérées dans la circulation et fixées à une protéine de transport (TBG thyroxyn Binding Protein), la T3 et la T4 gagnent les cellules cibles. La T4 inactive, est alors transformée en T3 active par retrait d'une molécule d'iode qui sera réintégrée au cycle de l'iode.

Les réserves en hormones thyroïdiennes sont de 2 mois, sans apport d'iode. Il existe une régulation fine de leur synthèse, ce qui permet de s'adapter aux besoins fluctuants de l'organisme. Les iodures excédentaires sont surtout éliminés par voie rénale. Toutes ces étapes sont modulées par la TSH et par la disponibilité en iode. (9)

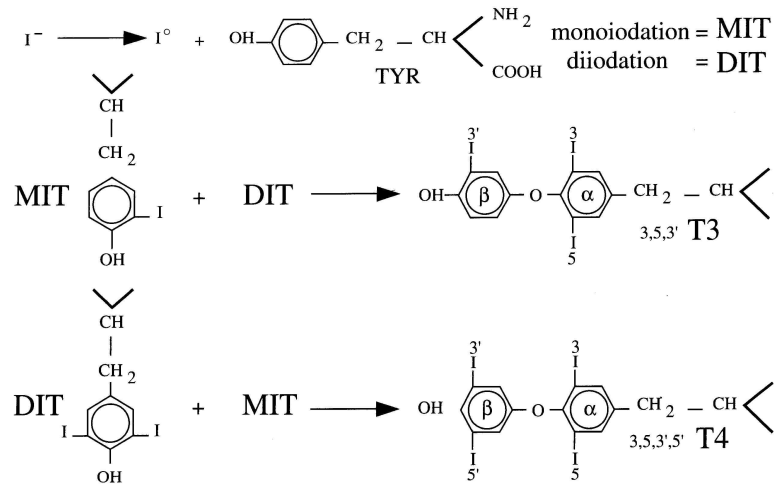


Figure 6. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes. (dossier.univ-st-etienne.fr)

L'iode est un oligoélément nécessaire pour l'organisme et pour la synthèse des hormones thyroïdiennes qui régulent le métabolisme de base, le niveau énergétique et la croissance de l'organisme.

L'iode peut se présenter également sous forme d'un élément radioactif qui s'avère être un élément curatif des hyperthyroïdies sous forme d'Iode-131. Cet élément est en effet utilisé dans les maladies de Basedow comme solution alternative à la chirurgie. C'est aussi un des éléments radioactifs les plus cancérigènes.

L'iode peut interagir avec des médicaments. Elle diminue l'efficacité de certains anticoagulants (fluidifiants du sang) et augmente celle des médicaments traitant l'hyperthyroïdie. Le lithium, utilisé contre les troubles de l'humeur (troubles bipolaires ou maniaco-dépression), diminue l'absorption de l'iode. (i)

b) Les sources d'apport

Les besoins sont fonction du sexe, de l'âge, de la situation géographique et sont augmentés durant la grossesse et l'allaitement ainsi qu'en cas de tabagisme. Les apports conseillés

sont de 150 µg par jour pour les adolescents et les adultes et de 200 µg par jour pour les femmes enceintes et allaitantes. Les poissons et les fruits de mer sont les aliments qui contiennent le plus d'iode : en moyenne 80 à 150 µg par 100 g de produit consommé. Le haddock, le colin, le carrelet sont les poissons les plus riches en iode. On peut toutefois en trouver dans le lait, la viande, les œufs, les céréales et le sel de table. (9)

c) **Décision des autorités de santé européennes**

Une supplémentation en iode est rarement justifiée et doit se faire sous suivi médical.

Les compléments alimentaires qui en contiennent peuvent prétendre contribuer :

- Au métabolisme énergétique normal,
- Aux fonctions intellectuelles normales,
- Au fonctionnement normal du système nerveux,
- A la santé normale de la peau ;
- A la production normale d'hormones thyroïdiennes et au fonctionnement normal de la thyroïde ;
- A la croissance normale des enfants. (i)

4. **LE SELENIUM (SE)**

a) **Rôle physiologique**

Le sélénium est le constituant des sélénoprotéines, qui sont au nombre de 35 mais pour un grand nombre d'entre elles, leur rôle n'a pas été élucidé. (10)

La glutathion peroxydase connue pour réduire le peroxyde d'hydrogène et les hydroperoxydes en eau ou en alcool possède quatre atomes de sélénium dans ses quatre sous-

unités.

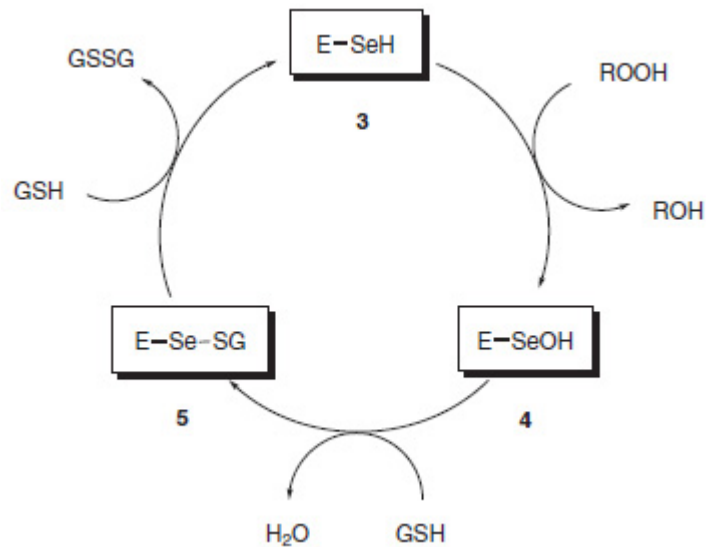


Figure 7. Cycle d'oxydo-réduction de la glutathion peroxydase. (V Eduardo E. Alberto Vanessa do Nascimento; Antonio L. Braga. 2010)

Le sélénium dans l'enzyme E-SeH (3) réagit avec une molécule de peroxyde (GSH) pour générer de l'alcool ou de l'eau et également de l'acide sélénique E-SeOH (4). Ce dernier réagit alors avec un autre peroxyde pour donner de l'eau et du sulfure de sélényle E-Se-SG (5)

En plus de son rôle antioxydant, le sélénium joue un rôle important dans l'immunité et l'inflammation. Ainsi, le sélénium est impliqué dans la régulation du système immunitaire, et des études ont montré que chez l'animal, un apport supplémentaire améliore l'immunité retardée, stimule la réactivité des lymphocytes et favorise le rejet de greffe. Le sélénium montre également à certaines doses une activité anti-tumorale qui permet de prévenir le cancer. Le sélénium permet en effet aux cellules de conserver leur potentiel immunocompétent.

Le sélénium est donc connu pour son rôle antioxydant et préventif dans l'apparition de cancers mais à des doses élevées, au-delà de la dose recommandée, le sélénium s'avère être un pro-oxydant avec des propriétés inhibitrices de croissance et une activité cytotoxique élevée. L'efficacité et la toxicité du sélénium sont donc strictement dépendantes de la concentration et des espèces chimiques ainsi que du potentiel redox.

Cette hypothèse repose sur la capacité du sélénium à cibler les cellules pré-néoplasiques au début du processus cancérigène, car une cohorte de données indique que le sélénium se transforme en un pro-oxydant dans ces cellules à des concentrations plus faibles que les cellules bénignes, ce qui rend les cellules pré-néoplasiques plus sensibles à la supplémentation en sélénium. (10)

b) Les sources d'apport

Le sélénium se retrouve dans l'alimentation et surtout dans les aliments riches en protéines. Les viandes, les poissons et autres produits de la mer constituent donc la meilleure source mais avec une biodisponibilité faible. Dans des aliments moins riches en sélénium tels que les céréales, la levure de bière et dans les végétaux la biodisponibilité est excellente. L'apport recommandé est d'environ 1 µg par kilo de poids par jour.

La vitamine C administrée à haute dose joue un rôle dans la résorption du sélénium en la diminuant, toutefois à plus petite dose, elle tend à l'augmenter. La vitamine E, va elle avoir un rôle synergique en permettant la protection des lipides de membranes contre les dommages oxydatifs. (11)

c) Décision des autorités de santé européennes

Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre contribuer :

- À la production normale de spermatozoïdes,
- Au maintien d'une chevelure et d'ongles normaux,
- Au fonctionnement normal du système immunitaire,
- À la protection des cellules contre les radicaux libres (effet anti-oxydant),

- Au fonctionnement normal de la thyroïde,

Par contre, les aliments et compléments alimentaires contenant du sélénium ne peuvent pas prétendre :

- Contribuer à maintenir la santé de la prostate ;
- Protéger la peau des ultraviolets du soleil (en association avec des vitamines) ;
- Contribuer à maintenir la santé des articulations,
- Contribuer à maintenir la santé du cœur et des vaisseaux sanguins ;
- Améliorer le fonctionnement du cerveau ;
- Participer à la protection des cellules contre les métaux lourds. (j)

Par ailleurs une étude menée en 2001, appelée SELECT, qui devait évaluer la pertinence d'une supplémentation d'un groupe d'hommes en sélénium et en vitamine E, deux puissants antioxydants, a montré que l'apport consécutif de ces deux composants exposait à un risque accru de cancer de la prostate. La supplémentation est donc désormais fortement déconseillée chez les hommes. (j)

5. LE CUIVRE (CU)

a) Rôle physiologique

Le corps humain contient 75 à 100 mg de cuivre. Il est dix fois plus concentré dans le foie, 5 fois plus dans le cerveau que dans la rate ou le sang. Le cuivre est un métal essentiel mais peut s'avérer extrêmement toxique. Il possède deux états d'oxydoréduction (Cu^{2+} et Cu^+), n'agit jamais en ion libre et oxyde le substrat. Il est surtout connu pour son rôle anti-inflammatoire et anti-infectieux. (12)

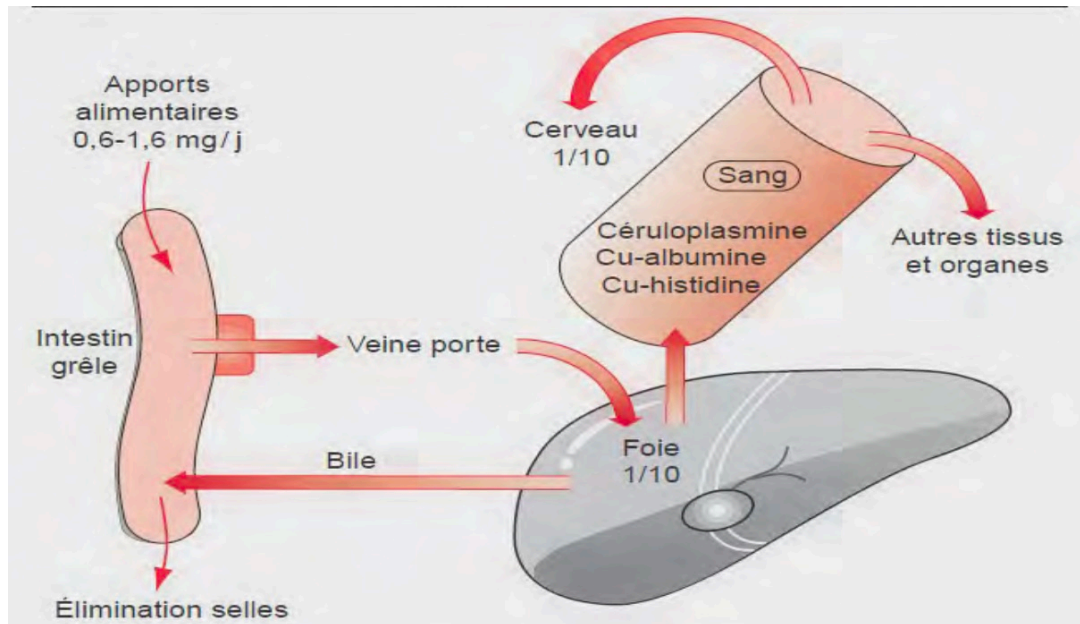


Figure 8. Distribution du cuivre dans l'organisme (GUIRAUD et al., 2003)

Le cuivre est absorbé au niveau gastrique et duodénal de façon active par l'intervention de protéines spécifiques, la protéine Menkes ou la protéine ATP7A qui permettent son transport jusqu'à la veine porte.

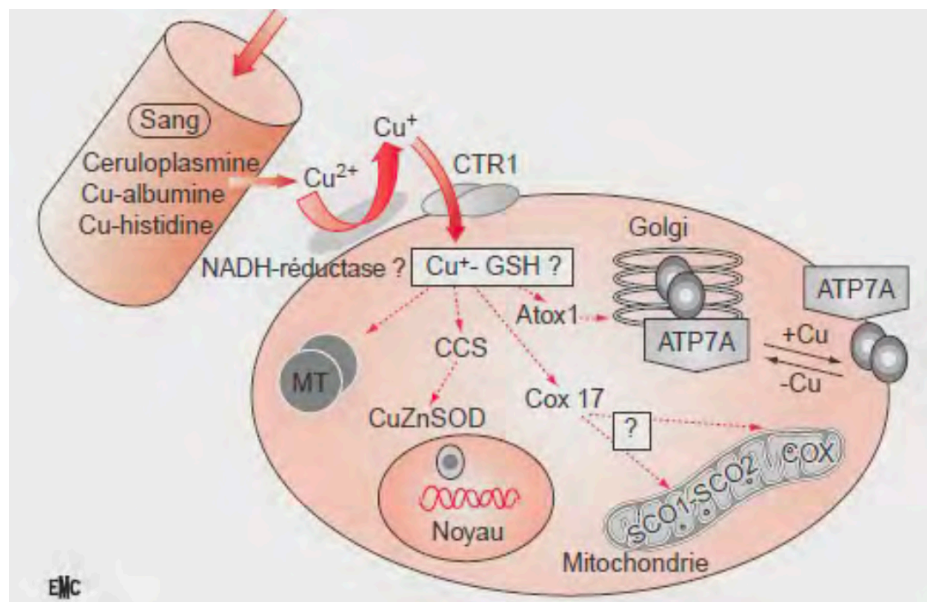


Figure 9. Métabolisme du cuivre dans la cellule en général (GUIRAUD et al., 2003)
 ATOX1 : protéine anti-oxydante ; ATP7A : protéine de Menkes ; CCS : chaperonne à cuivre de la SOD ;
 COX : cytochrome-C oxydase ; COX 17 : protéine d'assemblage de la cytochrome-C oxydase ; CTR1 :
 protéine de transport du cuivre ; GSH : glutathion réduit ; MT métallothionéine ; SCO1/SCO2 : protéines de
 synthèse de la COX.

Physiologiquement, l'absorption comprend deux étapes : captation par les cellules muco-sales et transfert dans la circulation portale par la membrane séreuse. Le zinc inhibe l'absorption du cuivre en bloquant le passage dans la séreuse. L'argent, le mercure, le cadmium, le molybdène, l'acide ascorbique, les sulfures et les protéines végétales peuvent également inhiber l'absorption du cuivre. Le cuivre et le molybdène sont indispensables à la mobilisation du fer. Le cuivre est également nécessaire pour la formation des réticules de collagènes, ce qui explique les altérations osseuses lors d'un déficit en cuivre. Il participe aussi à la synthèse de myéline. (11)

Il est un cofacteur d'un grand nombre de protéines impliquées dans les réactions d'oxydo-réduction. Quel que soit le système, le cation n'agit jamais à l'état d'ion libre. Les enzymes concernées sont : la dopamine B hydroxylase du cerveau (catalysant la dopamine en noradrénaline), l'histaminase (assurant la dégradation de l'histamine), la lysyl-oxydase (assurant la formation des polymères d'élastine, des collagènes), la tyrosinase de la peau et des yeux, la superoxyde dismutase des érythrocytes, du foie et du cerveau, la cytochrome-C oxydase qui est un maillon de la chaîne respiratoire mitochondriale, et la céruloplasmine.

La céruloplasmine est une alpha-2 globuline contenant 6 à 8 atomes de cuivre par molécule, des carbohydrates (glucosamine, mannose et galactose et un résidu d'acide salique). Elle catalyse l'oxydation du fer ferreux en fer ferrique, et joue le rôle de cofacteur de la transferrine. Au cours des processus inflammatoires et infectieux, on note une mobilisation importante de la céruloplasmine. Le cuivre se concentre électivement au niveau du foyer infectieux. L'augmentation de la cuprémie est un réflexe de l'état inflammatoire.

Par ailleurs, par une action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, il a été montré chez l'animal qu'une déficience en cuivre conduit à la stérilité tandis que l'administration de

cuivre induit l'ovulation. Schwartz a montré en 1986 que les ions cuivre stimulent la libération de LH de l'hypophyse. Cette libération est régulée par la sortie antagoniste de GnRH au niveau des cellules hypothalamiques. Les ions cuivre peuvent inhiber la liaison de l'oestradiol à ses récepteurs cytoplasmiques et ainsi interférer sur la transmission des hormones vers les cellules cibles.

La progestérone peut induire aussi la synthèse de la céruloplasmine et augmenter par la suite le cuivre circulant. A l'inverse, de grandes doses de cuivre administrées par voie IV inhibent la libération de LH et le même effet est obtenu par un traitement massif aux œstrogènes. Les ions cuivre peuvent aussi inhiber la liaison de la progestérone à ses sites cytosoliques. (12)

b) Sources d'apports

Une alimentation équilibrée apporte environ 1 à 3 mg de cuivre par jour. Les aliments les plus riches en cuivre sont le foie (foie de veau et foie de mouton), les crustacés, le chocolat, les noix, les céréales, les légumes secs, les légumineuses et les fruits.

Le cuivre peut entrer en compétition au niveau de l'intestin avec d'autres aliments : l'acide ascorbique, les sulfates, le zinc et le molybdène. Les sucres solubles vont inhiber l'absorption du cuivre. (13)

c) Décision des autorités de santé européennes

Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre contribuer :

- Au métabolisme énergétique,
- Au maintien du tissu conjonctif,

- Au fonctionnement du système nerveux,
- À la pigmentation de la peau et des cheveux,
- Au transport du fer dans le sang,
- Au fonctionnement du système immunitaire,
- À la protection contre les radicaux libres (effet antioxydant),

Par contre, les aliments et compléments alimentaires contenant du cuivre ne peuvent pas prétendre :

- Contribuer au métabolisme du glucose (sucre) ou du cholestérol ;
- Réduire la fatigue (dans le cadre de mélanges de vitamines et de minéraux). (k)

6. LE CHROME (CR)

a) Rôle physiologique

Le lieu d'absorption serait le jéjunum. L'absorption du chrome est facilitée par certains acides aminés tels que l'histidine qui chélate le chrome dans le petit intestin. Ces acides aminés préviennent la précipitation du chrome au pH alcalin de l'intestin et augmente son absorption. Le zinc, le fer et le vanadium diminuent l'absorption du chrome. En revanche l'acide nicotinique et l'acide ascorbique sont nécessaires à l'absorption du chrome et agissent en synergie avec lui.

Dans l'organisme le chrome est actif biologiquement sous forme de chrome trivalent dans un complexe appelé « Glucose Tolerant Factor » (GTF) ou facteur de tolérance au glucose (FTG). Ce complexe a été mis en évidence par Mertz et Schwartz en 1955 qui ont démontré son existence dans la levure de brasserie et dont la carence est responsable de la

diminution de la tolérance au glucose. (3) Ce composé actif a été ultérieurement identifié comme du Cr^{3+} et des composés variés de Cr^{3+} administrés à la dose de 20 à 50 μg de chrome pour 100 grammes de poids corporel se sont montrés efficaces pour restaurer la tolérance au glucose chez les animaux. Le chrome GTF est une structure moléculaire complexe qui contient du chrome trivalent, de l'acide nicotinique, des acides aminés glycocolle et cystine et de l'acide glutamique. Le GTF augmente in vitro l'effet de l'insuline exogène sur la métabolisation du glucose par l'adipocyte. Il n'agit qu'en présence d'insuline, il est un potentialisateur de l'activité de l'insuline en agissant selon deux mécanismes :

- Il augmente le nombre de récepteurs à l'insuline et renforce la liaison insuline/récepteur. Il amplifie l'internalisation de l'insuline, améliore la sensibilité des cellules β pancréatiques et active la translocation des transporteurs du glucose Glut 4 et Glut 1.
- Il active la tyrosine kinase qui est nécessaire aux réactions de phosphorylations induites par l'insuline. Il inhibe la phosphotyrosine kinase qui inactive le récepteur à l'insuline.

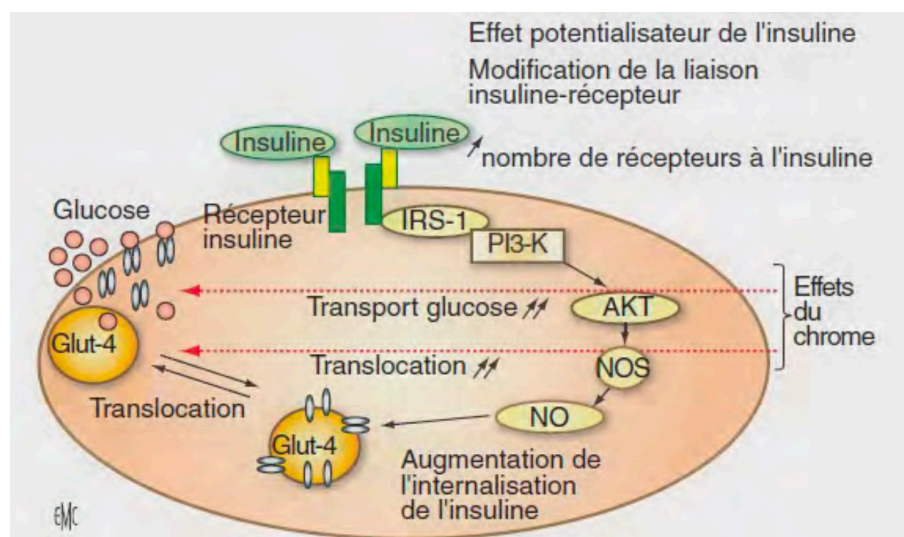


Figure 10. Mode d'action du chrome (Roussel et al., 2009).

Le chrome semble agir en augmentant le nombre de récepteurs à l'insuline plutôt que par un changement dans l'affinité pour l'insuline.

Le chrome joue donc un rôle de co-hormone de l'insuline permettant une utilisation rapide des sucres. Le chrome seul n'a pas d'action hypoglycémiante et il n'est actif qu'en présence d'insuline. Il réduit donc l'insuline circulante, facilite l'utilisation du glucose, réduit la lipogenèse et diminue le cholestérol total en augmentant la fraction HDL-cholestérol. (14)

Les indications pour le chrome sont : l'obésité, l'excès de poids, les régimes amaigrissants et hypocaloriques. Le chrome diminuant l'insuline circulante, il diminue la sensation de faim, les intolérances au glucose, les diabètes de type 1 et 2 et les hypercholestérolémies. L'administration de 2 mg de chrome sous forme d'acétate diminue significativement la cholestérolémie dans 50% des cas, les hypertriglycéridémies et le risque de maladies cardiovasculaires.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) est généralement anormale chez l'homme âgé, or l'administration de 150 µg/ jour de CrCl₃ pendant 4 à 17 semaines provoque une amélioration de la tolérance au glucose dans 40% des cas. L'administration de levure de bière à raison de 4 mg par jour pendant 1 à 2 mois améliore celle-ci dans 50% des cas. Sachant que le chrome tissulaire diminue avec l'âge et que l'incidence du diabète augmente au cours de la vie, la supplémentation en chrome présente un intérêt certain chez les personnes âgées. (15)

b) Sources d'apport

Les aliments les plus riches en chrome sont les épices tels que le thym ou le poivre noir, la levure, le foie et le jaune d'œuf. La plupart de aliments contiennent moins de 100 ng/g de

chrome.

Cependant la biodisponibilité du chrome varie selon les aliments. Elle est très basse pour la viande, le lait et les légumes verts, et est plus haute dans les céréales. Mais la majorité du chrome des céréales comme du sucre est ôtée lors des processus de raffinage puisque la farine blanche par exemple contient 34 à 44% de chrome en moins que le produit de départ. De plus, il a été rapporté que le sucre stimule l'excrétion urinaire de chrome et conduit à une diminution des stocks corporels. (16)

La Food and Nutrition Board aux USA a établi que les besoins journaliers se situaient entre 50 et 200 µg/jour.

c) **Décision des autorités de santé européennes**

Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre :

- Contribuer au métabolisme normal des nutriments (aliments),
- Contribuer au maintien d'un taux sanguin de glucose (glycémie) normal,

Par contre, les aliments et compléments alimentaires contenant du chrome ne peuvent pas prétendre :

- Aider à contrôler son poids en favorisant le métabolisme des glucides ;
- Réduire la fatigue. (1)

7. LE MANGANESE (MN)

a) Rôle physiologique

Le manganèse est nécessaire à l'activité de plusieurs enzymes comme l'arginase, enzyme qui hydrolyse l'arginine en ornithine et urée dans le cycle de l'urée, qui comporte quatre atomes de manganèse dans sa structure. Le degré d'activité de cette enzyme est fonction du taux tissulaire de manganèse. La pyruvate carboxylase qui catalyse la carboxylation du pyruvate en oxaloacétate dans la néoglucogenèse, requiert également un cation de manganèse comme co-facteur. Il semblerait, suite à une étude menée sur une population de diabétiques coréens, que le taux sanguin de manganèse soit plus faible que chez les non-diabétiques, le manganèse jouerait de ce fait un rôle dans l'homéostasie glucidique. (12)

La superoxyde dismutase est une métallo-protéine qui diffère en fonction du métal accepté, elle intervient dans les mécanismes de protection contre les radicaux libres. Elle peut intégrer du manganèse dans son site actif.

Le manganèse est également un co-facteur de plusieurs enzymes présentes dans le cerveau et se trouve donc impliqué dans la synthèse et le métabolisme de neurotransmetteurs. Il facilite le stockage de l'acétylcholine et intervient sur l'adenyl-cyclase qui est l'enzyme responsable de la conversion de l'AMP en ATP.

C'est aussi un antagoniste du calcium, et a donc à ce titre un rôle général de freinage de l'activité cellulaire et de la conduction de l'influx nerveux. L'entrée du calcium dans l'axone, déclenchée par la polarisation de membrane entraîne la libération des neurotransmetteurs dans l'espace synaptique ou dans la plaque motrice des muscles squelettiques et cardiaques. Le manganèse présent dans le milieu est 7 fois plus efficace que le magnésium pour inhiber cette libération, probablement en entrant en compétition avec le Ca^{2+} au niveau des canaux sodiques. (17)

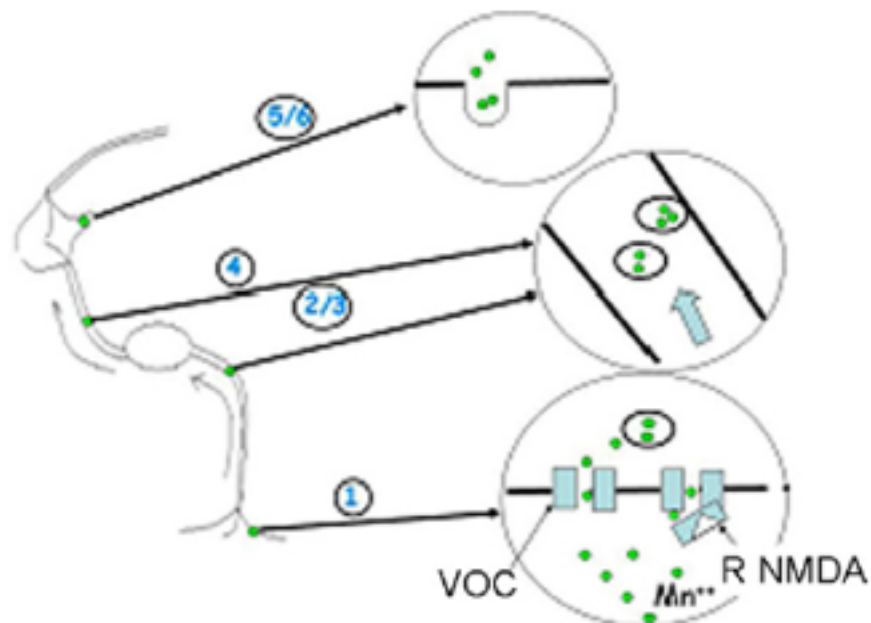


Figure 11. Schéma du transport de manganèse dans un neurone.

1 => Entrée par des canaux de Ca^{2+} de type L (et éventuellement par les canaux VOC et NMDA).

2/3 => Séquestration dans le réticulum endoplasmique et cumul pour le transport.

4 => Transport dans l'axone le long des microtubules.

5/6 => Libération dans les synapses et recapture par les autres neurones

Il participe aussi à la formation du squelette par action sur la glycosyltransférase essentielle à la synthèse des mucopolysaccharides.

b) Sources d'apports

Dans l'alimentation, on trouve le manganèse dans les graines, les noix et le thé. On le trouve dans une moindre mesure dans les fruits et les aliments d'origine animale en sont très peu pourvus. Le lait contient également très peu de manganèse mais il semble que celui-ci soit sous forme particulièrement assimilable. Les taux très élevés de manganèse dans certains laits artificiels à base de soja incitent à la prudence même si le risque d'intoxication reste théorique.

De nombreux facteurs vont influencer l'absorption du manganèse, comme par exemple le

calcium et le phosphore qui l'inhibent ou le fer qui s'avère être un antagoniste. Un régime prolongé à base d'éthanol a un effet inverse et se traduit par un taux de manganèse hépatique élevé. (17)

c) Décision des autorités de santé européennes

Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre contribuer :

- Au métabolisme énergétique normal,
- Au maintien de l'état normal des os,
- Au maintien de la formation normale du tissu conjonctif,
- À la protection des cellules contre les radicaux libres (effet anti-oxydant),

Par contre, les aliments et compléments alimentaires contenant du manganèse ne peuvent pas prétendre :

- Être important pour le fonctionnement du cerveau ;
- Soulager la fatigue (mélanges de vitamines et de minéraux). (m)

8. LE MOLYBDENE (MO)

a) Rôle physiologique

L'organisme humain contient environ 10 mg de molybdène. Il se trouve principalement au niveau du foie, des reins, du tissu adipeux, des glandes surrénales et des os.

Les fluctuations de la teneur en molybdène de l'organisme peuvent perturber le métabolisme des purines car il est en effet indispensable à la transformation des bases

puriniques en acide urique.

Dans la muqueuse intestinale, le molybdène catalyse l'incorporation oxydative du fer sur la transferrine et favorise son absorption par l'intermédiaire de la xanthine oxydase qui possède une activité ferroxidasique. Il joue un rôle dans la mobilisation du fer à partir des tissus de stockage et stimule l'hématopoïèse à des doses thérapeutiques minimales.

Il favorise également la rétention du fluor dans l'organisme et inhibe l'absorption et le métabolisme du cuivre et du silicium.

Par action sur la sulfite oxydase, il assure la dégradation des sulfites (toxiques pour l'homme) en sulfates, nécessaires à la synthèse de sulfolipides, mucopolysaccharides et glycoprotéines sulfatées (indispensables pendant les périodes pré et postnatales au moment de la formation du système nerveux par exemple). (18)

b) Sources d'apports

Les aliments ayant les taux les plus élevés en molybdène sont : les pois cassés, les haricots, les céréales et donc les pâtes et les produits de boulangerie. Les légumes, les fruits, les viandes, le poisson en contiennent beaucoup moins et les huiles ou les graisses n'en renferment pratiquement pas. L'air atmosphérique contient du molybdène et on considère que l'homme en inhale quotidiennement 0,1 µg.

9. LE VANADIUM (VD)

a) Rôle physiologique

Son caractère essentiel a été découvert par Schwartz et Milne en 1972. Le vanadium peut être un inhibiteur ou un activateur de nombreuses enzymes. Il inhibe les phosphatases acides et alcalines, la ribonucléase, l'adénylate kinase, la phosphofructokinase et la G6-

phosphatase.

Le vanadium a une action hypoglycémiant semblable à celle de l'insuline et inhibe également la synthèse du cholestérol. Il module l'activité musculaire, rénale et cérébrale en inhibant la Na^+/K^+ -ATPase et la $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase. Il catalyse des réactions d'oxydation car il est présent sur le site actif des déshydrogénases flaviniques.

Ses principaux effets sont :

- L'augmentation de la pression artérielle,
- L'augmentation des résistances vasculaires périphériques,
- L'augmentation des débits sanguins coronariens, rénaux et viscéraux,
- La diminution de la puissance de contraction ventriculaire,
- Une réduction de la sécrétion des glandes gastriques. (19)

b) Sources d'apports

La plupart des aliments sont plutôt pauvres en vanadium : moins de 1 ng/g. Les épinards, le riz, le foie, le bœuf, le thon, la farine et les boissons comme le vin et la bière en contiennent en revanche des quantités non négligeables. L'air atmosphérique est également une source puisque la teneur moyenne est de l'ordre de quelques dizaines de ng/m^3 pouvant atteindre quelques dizaines de $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans les grandes villes. La quantité totale de vanadium dans l'organisme est de 10-20 mg il est surtout concentré au niveau du tissu adipeux, du foie, de la rate, des reins, des testicules et de la thyroïde. (19)

10. LE COBALT (CO)

a) Rôle physiologique

Défini comme régulateur du système neurovégétatif, le cobalt est surtout indiqué dans les

dystonies neurovégétatives avec manifestations dominantes au niveau vasculaire. Il est le constituant important de la vitamine B12 (cyanocobalamine) et du coenzyme B12.

Il stimule l'érythropoïèse en permettant l'incorporation du fer dans la protoporphyrine. Il améliore la synthèse protéique et favorise la captation de l'iode par la thyroïde.

Il joue un rôle dans la digestion des protéines et dans leur synthèse en activant les peptidases. Son action est d'ailleurs complémentaire à celle du zinc qui active les carboxypeptidases. De plus, le cobalt semble essentiel pour l'apparition des caractères sexuels et pour le développement de certaines glandes (thyroïde, pancréas, glandes salivaires). (20)

b) Sources d'apports

L'apport est de 1 µg/100 g pour la viande, le jambon, le foie de veau, de bœuf, les œufs et le fromage. On retrouve très peu de cobalt dans les céréales et les légumes.

Pour être actif l'élément cobalt doit être administré sous forme de sels de cobalamine. Les quantités journalières recommandées sont alors de 3 µg de cobalamine (correspond à 0,13 µg de cobalt) compte tenu du fait que seulement 50% des quantités fournies par l'alimentation sont absorbées au niveau intestinal. (22)

11. LE SILICIUM (SI)

a) Rôle physiologique

Le silicium est considéré comme un oligoéléments essentiel depuis 1972. Sa concentration dans l'organisme varie selon les tissus ; les organes les plus riches sont le squelette, la peau et les annexes cutanées, l'émail dentaire, l'aorte, le cristallin, le tissu musculaire, le pancréas, la thyroïde, le foie, le rein et le coeur. Il est indispensable dans la croissance

osseuse et dans l'élaboration des cartilages, des articulations et autres tissus conjonctifs. Il intervient dans des stades précoces de la minéralisation et notamment la formation des ostéoblastes.

Il favorise la synthèse de collagène, d'élastine et des protéoglycanes favorisant la plasticité du cartilage et l'élasticité des vaisseaux et des tissus.

Il agit également sur le magnésium et le calcium en augmentant leur fixation tissulaire et osseuse. (22)

b) Sources d'apports

Le silicium se retrouve sous sa forme orthosilicique qui est la seule forme minérale soluble dans l'eau et assimilée par l'organisme. Cette forme du silicium est un antidote à l'accumulation d'aluminium (impliqué dans certains troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer).

Les aliments riches en silicium sont les céréales complètes, l'enveloppe externe des fruits et légumes, l'eau. La reine des prés et la prêle sont également très riches en silicium. (22)

c) Décision des autorités de santé européennes

Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits ne peuvent pas prétendre :

- Contribuer à la santé normale des os ou des articulations ;
- Contribuer à la santé de la peau, des ongles ou des cheveux. (n)

12. LE FLUOR (F)

a) Rôle physiologique

Le fluor est absorbé au niveau de l'intestin grêle. Le calcium, le magnésium, le phosphore, l'aluminium et le silicium diminuent l'absorption du fluor alors que le molybdène, le cuivre, l'étain et le manganèse la favorisent.

Le fluor se fixe électivement dans les tissus minéralisés (tissus osseux, dentine, émail) qui contiennent 96% du fluor total. Le fluor est éliminé par les urines.

Le fluor assure résistance et élasticité à la composante élastique du tissu conjonctif de soutien, des ligaments, des capsules, des ceintures de muscles et des parois vasculaires.

En se fixant sur les cristaux d'hydroxy-fluoro-apatite, le fluor protège le tissu osseux des ostéoclastes et stimule l'action des ostéoblastes.

Le fluor prévient la carie par divers mécanismes d'action. En tant que constituant de l'hydroxy-fluoro-apatite dans l'émail dentaire, il augmente la résistance de la dent aux agressions acides des bactéries. En outre, il inhibe de nombreux systèmes enzymatiques, freinant la production d'acide lactique et diminuant la disponibilité du glucose pour la cellule bactérienne. Enfin associé au calcium et au phosphore, il a une action réparatrice de la carie dentaire déjà commencée. (23)

Une supplémentation est déconseillée au-delà de 14 ans, l'eau, le sel de table et les dentifrices couvrant suffisamment les besoins d'une part et d'autre part la marge entre la dose utile et la dose toxique étant étroite, il peut y avoir risque de surdosage. (24)

Selon l'OMS, une dose supérieure à 5 mg de fluorures par jour pourrait entraîner une fluorose osseuse. (25)

b) Sources d'apports

Les principales sources alimentaires sont l'eau, le thé, le froment, le riz, le pain de seigle, le lait, le jaune d'œuf, l'oignon, l'ail, le cresson, le chou cru, les fruits de mer et les viandes rouges. (2)

13. LE NICKEL (NI)

a) Rôle physiologique

Il est présent en petites quantités dans l'organisme, au niveau du foie, du pancréas et des muscles de soutien du squelette.

Le nickel potentialise l'activité de l'insuline. Associé au cuivre et au cobalt, il favorise l'absorption intestinale du fer.

Le nickel est nécessaire pour le métabolisme de la vitamine B12 et de la méthionine par une action stabilisante de l'hépatocyte et des acides nucléiques. D'autre part, la vitamine B12 est nécessaire pour que le nickel exerce son action de façon optimale. Le nickel est également un antagoniste de l'adrénaline avec un effet hypotenseur probable. (5)

b) Sources d'apports

Le nickel se trouve dans certains aliments : la carotte, le chou, le cresson, l'oignon, les épinards, les haricots, la tomate, le raisin. Une alimentation riche en lipides et sucres raffinés peut entraîner un déficit partiel en nickel. (2)

14. L'ETAIN (SN)

a) Rôle physiologique

Les besoins en étain chez l'homme ne sont pas encore bien définis. L'apport adéquat serait de 3,5 mg/jour. L'étain est indétectable dans les tissus du fœtus et du nouveau-né. Il se dépose rapidement au niveau tissulaire au cours de la première année de vie et n'augmente pas avec l'âge. (2)

L'étain est présent dans presque tous les tissus excepté le cerveau. La concentration la plus élevée en étain se trouve au niveau du système lymphatique. Sa concentration élective en certains points critiques du système lymphatique implique un rôle dans les mécanismes de défense.

L'étain facilite l'absorption et l'utilisation tissulaire de la vitamine B2, favorisant l'intégrité cutanée. Il intervient, comme la vitamine B2, dans les réactions d'oxydo-réduction catalysant le transfert d'électrons. Il participe à l'organisation et à la stabilisation de la structure tertiaire des acides nucléiques et des protéines. Il potentialise l'action du fluor dans la prévention et le traitement de la carie dentaire. (2)

b) Sources d'apport

Les aliments en boîte constituent la meilleure source d'apport mais leur teneur varie considérablement. (22)

15. LE LITHIUM (LI)

a) Rôle physiologique

Le lithium est un des rares oligoéléments qui est surtout utilisé en psychiatrie à des doses

très élevées, des doses pharmacologiques, pour traiter la bipolarité. La fenêtre thérapeutique est extrêmement faible et les doses utilisées en psychiatrie sont proches de la toxicité. Le dosage régulier de la lithiémie est donc indispensable.

Le lithium utilisé en oligothérapie nutritionnelle ou fonctionnelle a une indication qui s'en rapproche mais est utilisé à des doses extrêmement faibles.

Son caractère essentiel est cependant discuté car son retrait n'entraîne pas de désordre profond.

b) Sources d'apport

Le lithium se retrouve dans les légumes frais et dans les crustacés. (2)

II. LES DESEQUILIBRES D'APPORT ET D'ELIMINATION

A. CARENCES

Les déficits en OE existent et notamment dans des groupes de population ayant des besoins particuliers tels que les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées. La conséquence de ces déficits revêt un caractère particulier en fonction de son intensité, de la population touchée et de sa durée. Ces déficits sont classés en plusieurs groupes ;

- La carence vraie ou déficit profond, peu probable dans les pays industrialisés, (le fer et l'iode constituant dans les pays en voie de développement une réelle endémie),
- La sub-carence ou déficit modéré qui n'a pas d'incidence notoire sur la vie en général mais peut provoquer quelques perturbations essentiellement au niveau de la constitution de certains tissus. (3)

Le déficit très modéré ne présente aucun signe avant-coureur mais peut de façon insidieuse provoquer des désordres et par la suite des maladies dégénératives.

Globalement, un déficit en OE contribue à l'affaiblissement de l'organisme et peut favoriser la production de radicaux libres qui sont à terme générateurs de cancers.

1. EN FER : ANEMIE FERRIPRIVE

Il existe une perte en fer dans l'organisme. Généralement les réserves en fer sont évaluées par le taux de ferritine mais en l'absence de toute inflammation. En effet, un processus inflammatoire ou une atteinte hépatique en cours est associé à une ferritine augmentée ce qui fausse toute conclusion de carence. Les valeurs retenues pour ces taux de ferritine

sont :

- Ferritine < 15 µg/l : réserves de fer entièrement épuisées
- Ferritine 15 - 30 µg/l : réserves de fer faibles voire épuisées
- Ferritine 30 - 50 µg/l : zone limite, une carence en fer fonctionnel est possible.
- Ferritine > 50 µg/l : réserves de fer suffisantes.

La carence en fer se nomme l'anémie ferriprive ou carence martiale. Elle a des conséquences sur la capacité physique à l'effort par manque d'oxygénation des organes, sur les performances intellectuelles et le comportement, sur la grossesse et sur la résistance aux infections.

Alors que l'apport basal chez l'homme est de 5 à 8 mg/ jour et de 12 à 15 mg/ jour chez la femme, chez le sportif, il faut augmenter ces valeurs de 2 à 3 mg. Il y a en effet une utilisation différente du fer par le sportif de haut niveau, on observe une augmentation des enzymes dépendantes du fer ainsi qu'une augmentation des pertes plus importantes due à la sudation. Toutefois un sportif respectant une alimentation à 2500-3000 calories par jour ne devrait pas à avoir à se supplémenter.

Concernant la grossesse le risque fœtal est important et les apports doivent être augmentés mais il est important de réévaluer la pertinence d'une supplémentation tout au long de la grossesse. Si l'anémie ferriprive peut avoir des conséquences lourdes sur le fœtus, une supplémentation inadéquate peut également être problématique pour la mère et le fœtus, notamment parce qu'il perturbe fortement l'absorption du zinc alimentaire, OE indispensable lors de la grossesse. (6)

2. EN ZINC : ACRODERMATIE ENTEROPATHIQUE

a) Cliniques / Symptômes

La carence en zinc s'appelle l'Acrodermatite entéropathique. Cette pathologie touche en particulier les individus jeunes qui ont un défaut d'absorption du zinc due à l'absence du ligand intestinal. C'est une maladie rare à transmission autosomale récessive non liée au sexe, autrefois rapidement mortelle. Elle est caractérisée par un tableau clinique spécifique. Elle concerne le fonctionnement de plusieurs organes à commencer par l'appareil digestif. Une diarrhée de gravité variable est présente et est liée à une atrophie des villosités intestinales et un infiltrat inflammatoire.

Il a été observé également des lésions cutanées autour de la bouche, des yeux, du nez, en péri-anal, au niveau des parties génitales ou des extrémités. Au niveau de la face, il peut s'agir de perlèche, de chéilite, de glossite, de stomatite ou de dermatite séborrhéique. Au niveau des extrémités, ce sont surtout les ongles qui sont touchés par un péri-onyxis (lésion péri unguéale provoquée généralement par *Candida Albicans*), des lésions de la collerette, une dystrophie des ongles associée à un arrêt de leur croissance et à la présence de ligne de BEAU. Il existe en général un épaissement de l'épiderme avec une parakératose et une hyperkératose.

D'autres troubles sont observés tels qu'une alopecie diffuse avec hypopigmentation, une diminution des follicules pileux, une difficulté de cicatrisation des plaies, une anorexie associée à des troubles du goût et de l'odorat, une baisse de l'acuité visuelle, un retard de croissance, des troubles osseux et un retard de la maturation sexuelle.

Il peut y avoir également des troubles d'ordre neuropsychiatriques avec des troubles du comportement, des troubles du sommeil, une dépression, une léthargie, irritabilité, une réduction des facultés intellectuelles, une perte de mémoire.

En dehors de cette pathologie ciblée sur une malabsorption du zinc, il existe des carences en zinc pouvant être dues à une alimentation pas suffisamment variée ou plus globalement à un défaut d'apport. (8)

b) Physiopathologie

(1) Les nucléotides

Le retard de croissance et de cicatrisation dû à une carence en zinc repose sur le fait que les RNA et DNA polymérase et la thymidine kinase voient leur activité diminuée alors que celle de la ribonucléase, qui elle catalyse la dégradation de l'ARN, est augmentée, perturbant ainsi la transcription de l'ADN durant la division cellulaire. Le zinc intervient dans la stabilisation de l'ADN et de l'ARN via les protéines « à doigt de zinc ». Ce sont de petits motifs qui intègrent un ou plusieurs ions zinc et qui grâce à des résidus cystéine et histidine, reliant, un feuillet beta et une hélice alpha. En l'absence totale de zinc, la réplication cellulaire est stoppée en phase S et G2. (7)

(2) Le métabolisme lipidique

Des études ont également montré l'impact du zinc sur la phospholipase A2 et les lipoprotéines, baissant leur activité en cas de carence et favorisant de fait l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie. Une supplémentation à hauteur de 100 mg par jour sur 12 semaines est efficace sur les constantes lipidiques ; les triglycérides, les LDL-c Les VLDL et les HDL-c, augmentant cette dernière de manière significative. (7) (8)

(3) La spermatogénèse

Une carence en zinc peut entraîner l'arrêt de la spermatogénèse au stade de spermatides, entraînant une atrophie des testicules et de l'épithélium séminifère. Le zinc intervient également dans la connexion tête-queue, la capacitation et dans la décondensation de la

chromatine. Une étude a montré sur des rats que l'induction d'un stress oxydatif (dans cette étude il s'agissait de soumettre les rats à une nage intensive) pouvait causer des désordres de la spermatogénèse, entraîner une diminution du volume des testicules et une baisse du taux de testostérone dans le plasma. Une supplémentation en sulfate de zinc et en sels de sélénium, protège les testicules du stress oxydatif, en jouant un rôle d'antioxydants. (7) (8)

(4) L'immunité et l'inflammation

Une carence en zinc est néfaste à l'hormone thymidique qui est nécessaire à la maturation des lymphocytes T et dont la réponse sera alors diminuée. La carence entraîne également une augmentation du cortisol libre entraînant un effet lympholytique.

Il a été observé une baisse du zinc plasmatique lors d'un processus inflammatoire. Il semblerait que cela soit une protection de l'organisme face aux infections puisque l'hypo-zincémie entraîne une activation des macrophages et des polynucléaires activés. (7) (8)

(5) Action antioxydante

Comme il a été dit un peu plus haut, le zinc a une action antioxydante. En effet le zinc joue un rôle sur la superoxyde dismutase qui joue un rôle de défense important en catalysant la dismutation des superoxydes. Le zinc, reconnu comme stabilisateur de membranes, permet également de maintenir une concentration élevée de métallothionéines, riches en fonction SH, qui vont avoir une action piège et jouer un rôle dans la protection contre les radicaux libres. (7) (8)

(6) Activité sensorielle

Le zinc joue un rôle important dans la vision et dans le goût. En ce qui concerne la vision, le zinc joue un rôle dans le métabolisme de la vitamine A. Il intervient dans la mobilisation

de la vitamine A au niveau hépatique, dans le fonctionnement des cônes et des bâtonnets et dans l'intégrité du nerf optique. De ce fait, une carence en zinc entraîne une baisse de la vitamine A et de la Retinol Binding Protein sérique.

Pour le goût, une carence en zinc entraîne une baisse des protéines et des phosphatases alcalines au niveau des bourgeons du goût.

c) **Etiologies**

La carence en zinc peut également être la conséquence d'autres pathologies telles que les pathologies digestives et hépatiques. Dans la maladie de Crohn, on note une hypozincémie et une hyperzincurie ainsi qu'une baisse du zinc dans les cheveux. La maladie cœliaque est souvent associée à une hypozincémie et à une anomalie de la gustation. En général, l'instauration d'un régime sans gluten permet une amélioration de l'absorption du zinc.

Dans l'alcoolisme chronique, le zinc sérique est abaissé et le zinc urinaire augmenté.

Chez l'insuffisant rénal, il existe également une fuite urinaire du zinc probablement due à une restriction des apports protéiques, les perturbations du métabolisme de la vitamine D dans ce cas précis peuvent également entraîner une diminution de l'absorption du zinc.

Dans les pathologies post-traumatiques, telles qu'un infarctus du myocarde, après un acte chirurgical lourd ou chez les grands brûlés, il existe une hypozincémie transitoire. Il s'opère alors une redistribution du zinc pour la reconstruction des tissus lésés. On observe une augmentation de la captation du zinc au niveau du foie, du rein et de la rate par induction de la synthèse des métallothionéines sous l'influence du stress et de l'inflammation.

Certains traitements médicamenteux possèdent des propriétés chélatrices du zinc. La D-pénicillamine utilisé dans le traitement de la maladie de Wilson et dans la polyarthrite rhumatoïde, l'histamine, les acides aminés, la cimétidine, le disulfirame, le valproate de

sodium, la phénytoïne, la Captopril, certains diurétiques, les tétracyclines, les antituberculeux (ethambutol et izoniazide), peuvent entraîner une fuite urinaire du zinc provoquant ainsi des troubles de la vision, du goût, des lésions de la peau ou même une alopecie. Les AINS et les corticoïdes peuvent également induire une redistribution du zinc par mécanisme hormonal. (7) (8)

3. EN IODE : CRETINISME / HYPOTHYROÏDIE

Une carence profonde en iode pendant la vie intra-utérine aboutit à la naissance d'enfants présentant une débilité mentale irréversible appelée crétinisme. Dans une moindre mesure, les enfants sont constipés ou ont des difficultés à téter. En effet un déficit en iode et /ou en hormones thyroïdiennes aura pour conséquence un ralentissement de l'activité métabolique de toutes les cellules mais également des altérations irréversibles dans le développement du cerveau. Chez l'adulte, le goitre correspond à l'augmentation de taille de la thyroïde en rapport avec une augmentation de son activité. Les signes cliniques de l'hypothyroïdie sont liés à une baisse du métabolisme général par carence en hormones thyroïdiennes : fatigue générale, constipation, frilosité, bradycardie (diminution de la fréquence cardiaque), pouvant aller jusqu'au myxœdème (gonflement diffus de la peau) et au coma. (9)

Toutes les hypothyroïdies ne sont pas forcément dues à une carence en iode.

4. EN SELENIUM : MALADIE DE KESHAN

a) Cliniques et symptômes

L'un des signes les plus précoces de carence est la dystrophie musculaire. Des troubles des ongles peuvent apparaître plus tard (ongles blancs, affaiblis) ainsi que la modification de la

couleur de la peau et des cheveux. Tous ces symptômes sont réversibles par administration de sélénium à des doses de l'ordre de 100 à 500 µg par jour. (11)

La maladie de Keshan est probablement la conséquence la plus connue de la carence en sélénium. C'est une cardiomyopathie congestive rare impliquant une carence sévère en sélénium et une infection virale à coxsackie. Elle a été découverte pour la première fois en Chine dans la province de Keshan en 1935. Elle touche particulièrement les enfants et est caractérisée par un myocarde partiellement nécrosé ou fibrosé qui a perdu de son élasticité. La supplémentation en sélénium suffit à guérir cette maladie. (2)

b) Etiologies

Dans le cas de carences marginales, la défaillance progressive du système immunitaire avec l'âge et les effets répétés des radicaux libres diminuent significativement l'espérance de vie. Ainsi, il a été démontré que le sélénium a non seulement un effet régulateur à faible dose sur le système immunitaire mais également il permet l'accroissement de la production d'anticorps avec une stimulation de l'activité des cellules Natural Killer. Par ailleurs, d'autres maladies font état d'une carence nette en sélénium, parmi elles on retrouve les maladies hépatiques et particulièrement l'intoxication alcoolique, les maladies rhumatismales inflammatoires, la mucoviscidose, l'insuffisance rénale et certaines dystrophies musculaires. (11)

5. EN CUIVRE : MALADIE DE MENKES ET DE WILSON

a) Cliniques et symptômes

La maladie de Menkès est une maladie congénitale liée au sexe, caractérisée par un défaut d'absorption du cuivre. Son tableau clinique associe un retard de croissance, des anomalies

osseuses, des signes d'atteintes cérébrales et cérébelleuses (hypotonie, retard mental profond), et un épaissement des artères qui sont sinueuses et parfois obstruées.

La mort survient avant l'âge de 3 ans. Le cuivre administré par voie orale ne fait pas augmenter la cuprémie. Le seul traitement est l'administration de cuivre par voie parentérale dès les premiers jours de la vie. Malheureusement, le diagnostic précoce est difficile, les signes cliniques ne sont pas nets et le cuivre plasmatique n'est pas un bon indicateur parce que la cuprémie est physiologiquement abaissée chez les nouveau-nés. Seule la mesure du cuivre sur biopsie hépatique, examen très invasif, caractérisera nettement le syndrome. (12)

Il existe une autre maladie qui n'est pas due à une vraie carence en cuivre mais plutôt à un défaut d'absorption du cuivre : la maladie de Wilson. Elle est caractérisée par une accumulation de cuivre dans le foie et les noyaux gris du cerveau. C'est une maladie autosomale récessive caractérisée par des manifestations neurologiques (rigidité spasmodique avec tremblements, troubles psychiques), une dégénérescence hépatolenticulaire progressive présentant une cirrhose hépatique, une dégénérescence des corps striés du cerveau et des troubles de la pigmentation, caractérisés par une présence d'un cercle cornéen de Kayser-Fleischer. Le bilan métabolique du cuivre est positif avec une accumulation du métal dans le foie et dans le cerveau. Le traitement actuel le plus efficace consiste en l'apport per os de zinc en doses massives pour bloquer l'absorption intestinale du cuivre, ces effets sont obtenus en habituellement trois mois.

b) Etiologies

Les traitements prolongés par des corticoïdes augmentent la mobilisation hépatique et l'excrétion biliaire du cuivre.

Un apport en masse de zinc entraîne une diminution de la cuprémie par inhibition de

l'absorption du cuivre. (25)

6. EN CHROME : DIABETE

Une carence en chrome GTF entraîne une diminution de la tolérance au glucose et est un facteur de risque cardiovasculaire. Toutefois l'apport alimentaire du chrome est situé en dessous de la valeur optimale, les pertes sont augmentées par le stress. Le défaut d'apport est en partie dû à certains aliments raffinés. La supplémentation en chrome apparaît être efficace en améliorant le métabolisme lipidique et glucidique dans le cas où la prise alimentaire en chrome n'est pas adéquate mais il ne peut être utilisé à des doses pharmacologiques pour traiter toutes les anomalies de ces métabolismes. La supplémentation en chrome est associée à l'amélioration des anomalies et les facteurs de risques liés à l'installation des diabètes de la maturité et des maladies cardiovasculaires. (16)

7. EN MANGANESE : MALADIE ARTICULAIRE DE MSELEMI

En général, l'alimentation assure un apport adéquat en manganèse. Une carence est donc rare. Cependant, on observe dans certaines maladies une carence qui entraîne une dysphasie épiphysaire et une altération de la minéralisation osseuse : c'est la maladie articulaire de Msélémi, caractéristique d'une région de l'Afrique du Sud très pauvre en manganèse. Un déficit en manganèse est également souvent présent chez les patients épileptiques. (17)

8. EN MOLYBDENE

Une carence entraîne une diminution de l'activité de la xanthine oxydase et de la xanthine déshydrogénase. Il y a donc une inhibition de la synthèse de l'acide urique. Cette hypoactivité peut être à l'origine d'une xanthinurie et de la formation de calculs rénaux de xanthine.

Un apport réduit, comme en cas de nutrition parentérale prolongée, se traduit par une intolérance aux acides aminés soufrés. La carence en molybdène pourrait jouer un rôle dans l'augmentation des cancers de l'œsophage dans certaines régions d'Afrique, de Russie et de Chine. (18)

9. EN SILICIUM

Aucune carence chez l'homme n'a été mise en évidence. Chez l'animal, des études ont montré qu'une carence en silicium entraîne un retard de croissance, des déformations du crâne et des os périphériques ainsi que des troubles de l'intégrité tissulaire notamment pour le cartilage. Ces troubles sont réversibles après un apport suffisant de silicium. (2)

10. EN COBALT

La carence en cobalt est improbable mais peut provoquer une anémie, des troubles digestifs et nerveux. (20)

11. EN FLUOR : CARIE DENTAIRE

Les carences en fluor sont surtout présentes dans les zones géographiques où le fluor a une disponibilité réduite. La carie dentaire est la principale conséquence d'une carence en fluor. Classée troisième fléau mondial par l'OMS, elle est encore largement répandue en

Europe. Mais depuis 1970, une diminution significative de la carie a été observée dans la plupart des pays industrialisés. Cette diminution est multifactorielle (changement des habitudes alimentaires, brossage régulier des dents, utilisation des fluorures) mais c'est vraisemblablement l'utilisation des fluorures sous diverses formes (comprimés, eau, sel de table, dentifrices) qui a joué un rôle déterminant dans l'amélioration de l'état dentaire des enfants. (27) Les autres effets d'une carence en fluor se manifestent par une détérioration du tissu osseux et par des pertes de calcium. Les personnes à risque sont les enfants, les adolescents, les femmes enceintes et allaitantes ainsi que les personnes âgées.

12. EN NICKEL

La diffusion du nickel sous forme de traces, dans tout l'organisme, rend toute carence improbable. Cependant, il a été décrit qu'un déficit partiel provoque un blocage de la néoglucogénèse et une malabsorption du fer. (5)

13. EN ETAIN

La carence en étain chez l'homme n'a pas été décrite. Toutefois, une étude induisant une carence expérimentale chez le rat a été réalisée. Il a alors pu être observé un retard de croissance, une alopecie, une baisse de la sensibilité au bruit et des altérations des concentrations de minéraux dans divers organes. (2)

14. EN LITHIUM

Chez l'homme, aucun effet d'une carence en lithium n'a été observé. Par contre, des études faites chez l'animal, montrent qu'une carence en lithium est responsable d'une réduction du poids de naissance et d'une diminution du gain de poids entre 0 et 6 mois. Chez la femelle gestante, le taux d'avortement spontané serait plus élevé et le taux de

mortalité post-partum également. (3)

B. LES SURCHARGES

1. EN FER

La surcharge en fer dans le pancréas, le cœur et l'hypophyse entraînant des lésions irréversibles s'appelle l'hémochromatose primitive familiale. C'est une maladie héréditaire mais qui ne concernera pas l'étude d'une intoxication au fer.

Afin d'étudier la toxicité, il est tout d'abord important, et par ailleurs l'intoxication au fer d'identifier la quantité de l'élément fer. En effet dans les compléments alimentaires vendus dans le commerce il faut prendre en compte l'élément fer et non les sels de fer. Ainsi dans :

- 200 mg de fumarate de fer il y a 65 mg d'élément fer
- 200 mg de sulfate de fer il y a 60 mg d'élément fer
- 300 mg de gluconate de fer il y a 30 mg d'élément fer

C'est cet élément fer qui va être toxique à haute dose. Une toxicité sévère est effective à partir de 60 mg/kg de poids d'élément fer, une toxicité fatale pour 180-300 mg/kg de poids d'élément fer. L'intoxication au fer se traduit par une irritation gastro-intestinale sévère avec des vomissements, de très fortes douleurs abdominales, des diarrhées et des saignements. Il existe un antidote chélateur de fer : la Desferrioxamine.

Voici les différentes phases d'intoxication :

1. Phase < 6 heures : Vomissements et diarrhées souvent de couleur gris foncé ou noir du au fer ingéré. Des douleurs abdominales, il peut y avoir perte de sang due à une ulcération gastrique. Somnolence, coma convulsions, acidose métabolique.
2. Phase 6-12 heures : Symptômes évoluent ou disparaissent

3. Phase 12- 48 heures : Choc sévère, acidose métabolique et développement d'une jaunisse due à une nécrose hépatocellulaire et une encéphalopathie. Détérioration et déficience rénale. La mortalité à cette phase est élevée.
4. Phase 2 à 5 semaines : Des vomissements dus à un rétrécissement gastrique ou une sténose pylorique sont les symptômes prédominants de cette phase

Les surcharges en fer non hémochromatosiques ont différentes étiologies :

- Surcharges acquises :
 - apport excessif en fer : polytransfusions, hémodialyse,
 - syndrome métabolique,
 - hémochromatose juvénile de type 2 : mutation sur l'hémojuvéline ou de l'hepcidine, transmission récessive,
 - maladies chroniques du foie en particulier au stade de cirrhose (maladie alcoolique hépatique, stéatohépatite non alcoolique),
 - porphyrie cutanée tardive,
 - maladies hématologiques « acquises » : dysérythro-poïèses, anémies hémolytiques héréditaires.
- Autres causes d'hyperferritinémie (sans surcharge en fer) :
 - avec destruction cellulaire et relargage : origine hépatique (ex : hépatite), musculaire, médullaire ou hémolytique sanguine,
 - avec augmentation de synthèse : inflammation, consommation d'alcool à risque,
 - tumeurs malignes, et aussi : syndrome hyperferritinémie-cataracte,
 - autres : hyperthyroïdie, thésaurismoses (maladie de Gaucher), syndrome d'activation macrophagique...).

2. EN ZINC

Elle est peu probable. Le zinc est très peu toxique et rares ont été les intoxications aiguës observées.

De fortes doses de zinc (de l'ordre de 325 à 650 mg) peuvent avoir un effet défavorable sur l'immunité. Il peut y avoir un effet inhibiteur sur la phagocytose et la bactéricidie par action bloquante au niveau du récepteur.

L'administration de zinc par voie orale, notamment sous forme de sels, peut entraîner des nausées et vomissements, une dyspepsie et des brûlures gastriques.

Des doses élevées (de l'ordre du gramme) ou un traitement prolongé à des doses supérieures à 100 mg/j (dans le cas de l'acrodermatie entéropathique) peuvent conduire à des symptômes variés d'ordre neurologiques, rénaux ou simplement de la fatigue et également à une perturbation de l'érythropoïèse par carence en cuivre.

Par voie parentérale, ou lors d'hémodialyse avec des eaux conservées dans des containers galvanisés, de très rares cas d'intoxications aiguës associant troubles du comportement, anémie, tachycardie, hypersudation, fièvre, frissons, troubles gastriques et troubles de la vision ont été rapportés. Par inhalation, il peut y avoir des troubles pulmonaires allant jusqu'à l'œdème. (8)

3. EN IODE

Grâce à l'effet Wolff-Chaikoff, l'organisme s'adapte mieux à la surcharge iodée, entraînant une inhibition rapide mais transitoire de la synthèse hormonale permettant ainsi de maintenir une euthyroïdie. Cet effet est relativement court, deux jours en général, avant que la thyroïde ne se réadapte seule à ce surplus d'iode. Pendant ce laps de temps il y a cependant une baisse du relargage de T4 et de T3 et une minime augmentation de la TSH

circulante. Toutes ces étapes se déroulent en maintenant des valeurs encore normales. Ceci montre la faculté d'adaptation et d'autorégulation de la thyroïde. (9)

Les causes de surcharge en iode sont nombreuses comme le montre tableau ci-dessous :

Aliments à base d'algues
Agents de contraste iodés hydrosolubles : Iopamiron®, Hexabrix®, Télébrix®... lipiodol
Médicaments : Cordarone 73 mg par comprimé Colchimax : 14 mg par comprimé

Tableau 2. Source de surcharge iodée les plus communes.

4. EN SELENIUM

La marge de manœuvre entre la dose nutritionnelle ou thérapeutique et la dose toxique n'est pas très élevée. La valeur maximale serait de 5 µg/kg/jour. La dose journalière entraînant des signes de toxicité se situe aux environs de 1000 µg en apport continu sur une période de 2 ans. Il ne faut donc pas dépasser 400 µg/jour pour un traitement au long cours. (38)

Les signes de l'intoxication au sélénium sont caractérisés par une irritation du cuir chevelu avec des cheveux secs et cassants. Les ongles deviennent fragiles et se couvrent de taches blanchâtres. Des lésions cutanées apparaissent, la peau devient rouge, enflammée éruptive. Des convulsions, de la paralysie, des troubles moteurs et des douleurs aux extrémités peuvent survenir dus à une anomalie du système nerveux. Un goût métallique apparaît ainsi qu'une odeur d'ail de l'haleine et de la sueur. L'intoxication au sélénium est rare et entraîne rarement des complications. (11)

5. EN CUIVRE

Il est établi que le cuivre est un élément essentiel dans de nombreuses réactions enzymatiques mais également dans la synthèse de neurotransmetteurs notamment par son action sur la dopamine- β -hydroxylase. (39) Le cuivre est un stimulant du système nerveux à la manière des amphétamines. En excès il provoquerait un syndrome schizophrénique.

Par ailleurs, l'insomnie des adultes et le sommeil léger des personnes âgées sont probablement induits par une hypercuprémie. Cette insomnie est corrigée par supplémentation en zinc, manganèse et acide ascorbique qui fait baisser la concentration du cuivre et de la céruloplasmine sérique. (12)

L'OMS en 1974 estime qu'une surcharge des tissus en cuivre accompagnée d'une diminution du zinc est un facteur étiologique des maladies cardiovasculaires et de l'hypertension artérielle.

Dans le cas de la cirrhose biliaire primitive, il y a une surcharge en cuivre excessive du foie ; 411 $\mu\text{g/g}$ de poids sec dans les derniers stades de la maladie contre 31 à 58 $\mu\text{g/g}$ dans un foie sain.

L'intoxication au cuivre peut également être due à l'eau de boisson. En effet, pour réduire la prolifération des algues dans les réservoirs d'eau, on utilise du sulfate de cuivre. Par ailleurs, des cas isolés d'intoxication ont été décrits lorsque de vieux tuyaux de canalisation en plomb ont été remplacés par des tuyaux en cuivre. Si l'eau de distribution provient d'un terrain acide, elle va dissoudre des quantités importantes de cuivre qui peut alors atteindre une concentration de 7,8 mg/l. Le dosage du cuivre dans les cheveux est un bon moyen d'observer une exposition à long terme et met en évidence les sujets exposés : 155 $\mu\text{g/g}$ et les non exposés : 29 $\mu\text{g/g}$.

D'autres facteurs peuvent contribuer à la consommation excessive de cuivre : la supplémentation en oligo-éléments et le tabac (une cigarette contient environ 0,19 μg de

cuivre).

Le cuivre est un élément essentiel à faible concentration, catalyseur de nombreuses réactions alors qu'à plus fortes concentrations et sous forme libre il participe à l'oxydation de nombreux constituants membranaires. (12)

6. EN CHROME

Le chrome hexavalent est beaucoup plus toxique que la forme trivalente. Le Cr_3^+ a une toxicité très basse et une grande marge existe entre les quantités normalement ingérées et celles induisant des effets indésirables. La dose mortelle de CrCl_3 par voie sous-cutanée est 0,8 g/kg chez le chien et 0,5g/kg chez le lapin. La DL 50 pour les rats et pour les souris est de 10 à 30 mg/kg de poids corporel. (14)

7. EN MANGANESE

Dans le cas des intoxications aiguës, la population des dialysés semble être la plus exposée. Cette intoxication se traduit par des vomissements, nausées et douleurs, puis une augmentation de la tension artérielle, puis par la suite une pancréatite aiguë.

La très grande majorité des intoxications chroniques se fait par voie aérienne. Les poussières riches en manganèse sont inhalées mais n'entraînent pas de lésions locales. Après 6 mois d'exposition, la maladie débute par une phase psychiatrique proche de la schizophrénie. Le malade ressent des hallucinations, est irritable et parfois violent. Cette phase est appelée « la folie manganique ». La maladie évolue vers d'autres désordres neurologiques touchant le système extrapyramidal et dont la clinique est très proche de celle de la maladie de Parkinson. A ce stade, les désordres sont alors irréversibles même si le malade est extrait de l'environnement toxique. A l'autopsie ces malades présentent une diminution importante de la dopamine dans certaines zones du cerveau et une élévation de

la concentration en acide gamma aminobutyrique (GABA). (17)

8. EN MOLYBDENE

Un apport excessif de molybdène augmente l'activité de l'enzyme xanthine oxydase et provoque une hyperuricémie. Si la surcharge est massive et prolongée, il peut apparaître un syndrome de goutte. (18)

9. EN VANADIUM

Le vanadisme est une intoxication chronique provoquée par l'inhalation de dérivés de vanadium. Elle se manifeste par une pneumonie, une conjonctivite et une anémie. Il a été relevé des concentrations élevées en vanadium dans la psychose maniaco-dépressive. Des régimes diététiques pauvres en vanadium ont donné des résultats prometteurs. (19)

10. EN SILICIUM

Les pathologies auxquelles sont associées le silicium, sont essentiellement liées à des phénomènes d'accumulation dans divers tissus. Cet oligo-élément est toxique après inhalation ou ingestion massive. Il peut alors entraîner des atteintes pulmonaires décrites sous le terme de silicoses, maladies professionnelles s'observant principalement chez les mineurs et les fondeurs. Ces silicoses appartiennent en fait à un groupe plus large de pathologies : les pneumoconioses. Celles-ci se divisent en deux catégories : les pneumoconioses de surcharge, particulièrement bénignes, liées à l'accumulation de particules inertes de formes non cristallines et les pneumoconioses fibrogènes, beaucoup plus dangereuses et faisant intervenir les poussières de silice ou de silicates. Il peut aussi s'accumuler au niveau du rein et donner des néphropathies interstitielles caractérisées par

une atteinte glomérulaire, une protéinurie et une hypertension. (40)

11. EN COBALT

La toxicité aiguë chez l'homme ne semble pas avoir été observée. En expérimentation chez l'animal, elle entraîne des troubles intestinaux, une paralysie des pattes, une néphrite, une chute de la pression artérielle et une hypothermie. L'intoxication chronique est observée lors d'expositions professionnelles et peut occasionner divers troubles : fibrose pulmonaire, manifestations irritatives, eczémas et troubles hématologiques (polyglobulie). Enfin, des troubles rénaux, hépatiques, pancréatiques et thyroïdiens ont été associés à l'utilisation de sels de cobalt en oligothérapie pharmacologique pour traiter certaines anémies.

12. EN FLUOR

La toxicité aiguë est relativement rare. C'est l'intoxication chronique qui est la plus fréquente bien qu'en régression : on parle dans ce cas de fluorose. Le fluor exprime sa toxicité par une forte accumulation dans les tissus. Les premiers signes se manifestent au niveau du tissu dentaire par des plaques crayeuses grises, brunes ou noires sur l'émail puis par l'apparition de trous. La fluorose dentaire est due à un surdosage en fluor pendant plusieurs mois ou années et survenant lors de la période de minéralisation des dents, qui débute dès le troisième mois de vie in utero et se termine vers 12 ans environ. C'est en fait l'accumulation et la méconnaissance des sources d'apport de fluor qui est à l'origine de la plupart des cas de fluorose dentaire. Au niveau de l'os, le fluorure s'accumule dans la trame cristalline, où il stimule localement la formation osseuse entraînant des symptômes cliniques et radiologiques variables selon l'importance et la durée de l'intoxication : -

polyarthralgies, limitation des mouvements, déformation des membres, rigidité de la colonne vertébrale, cyphose, - ossification des ligaments, insertion musculaire à un stade avancé, - radiologiquement, mise en évidence d'élargissement, d'épaississement de l'os trabéculaire, exostoses, ostéophytes. Au contraire, une insuffisance calcique simultanée semble prédisposer à la forme ostéomalacique de la fluorose du squelette. Ainsi, la toxicité du fluor peut se manifester radiologiquement aussi bien par des signes d'ostéoporose (raréfaction de la trame protéique de l'os) et d'ostéomalacie (déminéralisation squelettique généralisée par insuffisance de fixation phosphocalcique) que par des signes d'ostéosclérose et d'ostéoporose (ostéosclérose généralisée) où l'on observe une condensation osseuse, due à un dérèglement de la résorption ostéoclastique physiologique.

(23)

13. EN NICKEL

L'intoxication aiguë accidentelle par voie orale provoque essentiellement des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), des céphalées et une asthénie associée parfois à une bradycardie et à une légère hypothermie. Ces signes disparaissent souvent assez rapidement mais, dans certains cas, peuvent persister quelques jours. Quant à sa toxicité chronique, le nickel est connu depuis longtemps comme l'allergène le plus courant pour la peau, avec une prévalence de la sensibilisation dans la population générale qui s'élève à environ 10% chez les femmes et à 1 à 3% chez l'homme. L'exposition professionnelle semble moins importante pour cette sensibilisation que le contact journalier avec des objets usuels (bijoux, boutons, pièces de monnaie ...). (2)

14. EN ETAIN

Des apports excessifs en étain inorganique seraient responsables de troubles de la croissance et d'anémie. Ils provoqueraient également des modifications de l'activité de plusieurs enzymes, des perturbations dans le métabolisme du zinc, du cuivre et du calcium ainsi que des modifications dans la concentration tissulaire de plusieurs oligoéléments. Par rapport à l'étain inorganique, les composés organiques sont assez toxiques pour le système nerveux central. (25)

15. EN LITHIUM

Les doses thérapeutiques nécessaires au traitement de la psychose maniaco-dépressive sont proches des doses toxiques. Cet élément trace possède donc une fenêtre thérapeutique étroite ce qui nécessitera une surveillance du taux plasmatique de lithium dans l'organisme au cours du traitement, ceci afin d'éviter une éventuelle surcharge. Le lithium est éliminé par voie rénale : il est filtré par le glomérule et subit une réabsorption active, étroitement liée à celle du sodium. Ainsi, les principales circonstances d'intoxication sont : une déshydratation, une hypovolémie, un régime hyposodé et une insuffisance rénale ou cardiaque. L'intoxication aiguë se manifeste précocement par des nausées, vomissements, diarrhées, somnolence, anorexie, troubles de l'élocution, tremblements des extrémités et peut entraîner dans les cas les plus graves une hypertonie, une myoclonie et un coma convulsif. En cas d'intoxication chronique, il y a risque d'hyperthyroïdie, d'insuffisance rénale et d'aplasie médullaire. (25)

III. ROLE ET CONSEILS DU PHARMACIEN

D'OFFICINE

A. EN GENERAL

Le besoin quotidien en oligoéléments varie en fonction de certaines conditions physiopathologiques. Les besoins augmentent en période de croissance, pendant la grossesse et l'allaitement, l'activité sportive et le troisième âge. Dans certains états pathologiques, il est fréquent de constater une anomalie des fonctions biologiques qui conduisent à des manifestations allergiques, des maladies inflammatoires récidivantes, des maladies CV, des processus dégénératifs, des néoplasies. Certaines situations sont à risque carenciel comme la malnutrition, la malabsorption, l'alcoolisme, le tabagisme, le stress et la pollution de l'environnement. (3)

Les carences peuvent également être dues à un blocage métabolique : la chélation représente le principal mécanisme de carences en OE. La chélation est la captation d'un minéral par une molécule organique, ce qui empêche l'activité enzymatique.

L'oligoéléments sera administré le matin et sera pris à jeun au moins 5 minutes avant le petit déjeuner. La prise le soir d'OE doit se faire au moins 2 heures après le repas. Si la prescription prévoit deux oligoéléments il vaut mieux prendre celui de base le matin à jeun et celui complémentaire au coucher.

La durée moyenne d'un traitement initial est de deux mois pour le manganèse et de trois mois pour les autres oligoéléments.

Les cures peuvent être répétées mais en respectant une pause d'au moins 15-30 jours.

Il existe beaucoup d'interactions entre les oligoéléments ce qui nécessite une observance bien particulière.

	Favorisé par	Inhibé par
Cobalt	Iode	Fer
Fer	Molybdène, Nickel, Cuivre	Calcium, Cobalt, Phosphore, Manganèse, Zinc
Fluor	Manganèse, Cuivre, Molybdène, Etain	Aluminium, Calcium, Phosphore, Magnésium, Silicium
Iode	Cobalt	Lithium
Magnésium		Calcium, Phosphore
Manganèse		Calcium, Fer, phosphore, Silicium
Cuivre		Fer, Molybdène, zinc, soufre
Sélénium		Argent, Cobalt, Cuivre, manganèse
Silicium		Aluminium, Calcium, Fer, Magnésium, Molybdène
Etain	Fluor	
Zinc		Calcium, fer, phosphore, cuivre

Tableau 3. Interaction entre les oligoéléments. (Brigo, 1999)

Il est important dans un premier temps d'évaluer l'existence d'une carence, un court questionnaire sur le mode de vie du patient permettra de savoir quel est l'oligoélément qui pourrait faire le plus défaut (tabac, alcool, activité sportive intensive, âge...). Par la suite, le pharmacien peut conseiller une supplémentation en s'assurant d'aucune prise actuelle de

compléments alimentaires et en insistant sur l'observance de ce traitement afin de garantir un résultat positif.

B. SITUATIONS DE COMPTOIR

1. LA PERSONNE AGÉE

Cette catégorie regroupe des personnes qui pour la plupart sont dénutris ou mal nourris. Par ailleurs, il a été observé une différence d'apport et de statut carenciel chez les personnes âgées institutionnalisées et les personnes vivant à domicile. Ce statut s'explique en partie par la maladie qui peut provoquer un déficit.

Les causes de dénutrition sont cependant multiples. Il existe des modifications gastro-intestinales avec des lésions de gastrite chronique et une diminution de la capacité de prolifération des cellules gastriques, ainsi qu'une diminution de la lipase acide. Les lésions de gastrite pourraient être en partie responsables d'un manque d'appétit ou d'une alimentation sélective.

Il existe aussi des modifications du pancréas endocrine avec en particulier un retard du pic insulinique s'accompagnant d'une résistance périphérique à l'insuline. Le pancréas endocrine a peu de défense contre l'attaque par les radicaux libres de l'oxygène. Cette constatation pourrait expliquer les troubles de sécrétion insulinique observés après correction d'une dénutrition. Il apparaît alors un stress oxydant qui participe à la destruction des îlots β de Langerhans d'où l'importance du maintien d'un bon statut en micronutriments antioxydants.

L'ensemble de ces phénomènes : digestifs, psychiques, physiques a des conséquences sur les apports mais aussi sur l'absorption des oligoéléments sans que l'on sache précisément quels sont les facteurs décisifs au cours du vieillissement qui peuvent conduire à des carences profondes. (29)

a) Le Fer

La carence en fer est dans ce cas plus souvent due à des pathologies. L'anémie à proprement parlé est donc souvent sous-jacente d'une maladie. L'apport de fer héminique (consommation de viande) est plus déterminante pour les personnes à partir de 70 ans.

Si l'anémie physiologique n'existe pas chez le sujet âgé, une carence martiale peut avoir des conséquences importantes : anomalies de la synthèse de l'hémoglobine, de la synthèse de collagène, troubles de l'immunité, des fonctions musculaires, cardiaques et cérébrales mais une surcharge en fer peut avoir des conséquences tout aussi graves et entraîner des dommages oxydatifs.

La supplémentation n'est donc pas systématique et il est important de prendre en compte l'environnement et le mode de vie de la personne. (29)

b) Le zinc

Les modifications du mode de vie et de l'alimentation peuvent avoir de grosses conséquences sur les apports de cet oligoélément puisque les sources les plus importantes sont la viande et le poisson dont la consommation est réduite avec l'âge. Les concentrations en zinc sont souvent abaissées après 70 ans. La supplémentation en zinc peut avoir des effets bénéfiques à prendre en compte comme la restauration du goût et de l'appétit, l'amélioration de la vision nocturne et l'amélioration de certaines fonction « zinc-

dépendantes » comme de l'immunité ou de la cicatrisation.

Un apport supplémentaire modéré et régulier à visée nutritionnel plus que thérapeutique de l'ordre de 10 à 15 mg/j devrait être conseillé de manière systématique. Cependant des doses de 30 mg/j peuvent avoir un effet néfaste sur les lipides puisque le HDL cholestérol est abaissé alors que le LDL cholestérol est augmenté. (29)

En 1993, une première étude montre que des personnes âgées carencées en zinc ont une augmentation de l'activité de la thymuline sérique et une augmentation de la production d'IL-1 avec, de surcroît, une réponse positive au test cutané aux antigènes.

Une seconde étude en 2000, montre à nouveau que l'activité de la thymuline est diminuée pendant une carence et augmentée après supplémentation. De plus, la carence en zinc est également associée à un déséquilibre des fonctions Th1 et Th2 (lymphocytes T auxiliaires). (30)

Bohic et al., en 2011, ont montré que du zinc était retrouvé dans le cerveau des patients atteints d'Alzheimer. Pour rappel, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par une apparition de plaques amyloïdes et une dégénérescence neurofibrillaire par agrégation de la protéine Tau. Le zinc s'accumulerait dans les plaques amyloïdes et participerait à l'hyperphosphorylation de la protéine Tau. Par mesure de précaution, il faudra éviter la supplémentation sur ce type de patient.

c) Le cuivre

Le cuivre est intéressant pour ses actions anti-inflammatoires et pour lutter contre les douleurs arthrosiques.

L'arthrose est une maladie articulaire qui touche environ 65% des personnes de plus de 65 ans et 80% de plus de 80 ans, le genou, la hanche les doigts et la colonne vertébrales sont les zones les plus touchées. Elle se caractérise par la destruction du cartilage au niveau des

articulations pouvant s'étendre à l'os et au tissu synovial entraînant de vives douleurs avec à terme une perte de mobilité.

Il n'existe à ce jour aucun traitement précis, seuls des traitements symptomatiques sont proposés. Ainsi la douleur peut être soulagée par l'administration d'antalgiques et d'AINS.

Il existe des traitements au long cours à base de chondroïtine et de glucosamine qui ont prouvé leur efficacité.

Une prise en charge précoce à base d'oligoéléments peut aider à la prise en charge de cette pathologie, notamment le cuivre. Il agit selon trois mécanismes d'action.

(1) Protection du cartilage

Le cartilage est composé de chondrocytes logés dans des chondroplastes. Le chondrocyte est l'unique type cellulaire qui assure la synthèse de la matrice extracellulaire. Cette dernière est essentiellement composée de collagènes (95% de type II) et de protéoglycane (90% d'agrécanes) associés à de l'acide hyaluronique. Les agrécane sont porteurs de glycosaminoglycane sulfatés (chondroïtine-sulfate et kératane-sulfate) riches en radicaux acides chargés négativement et très hydrophiles. Ils retiennent l'eau et créent une pression osmotique importante qui assure l'hydratation du cartilage et met en tension le réseau collagénique.

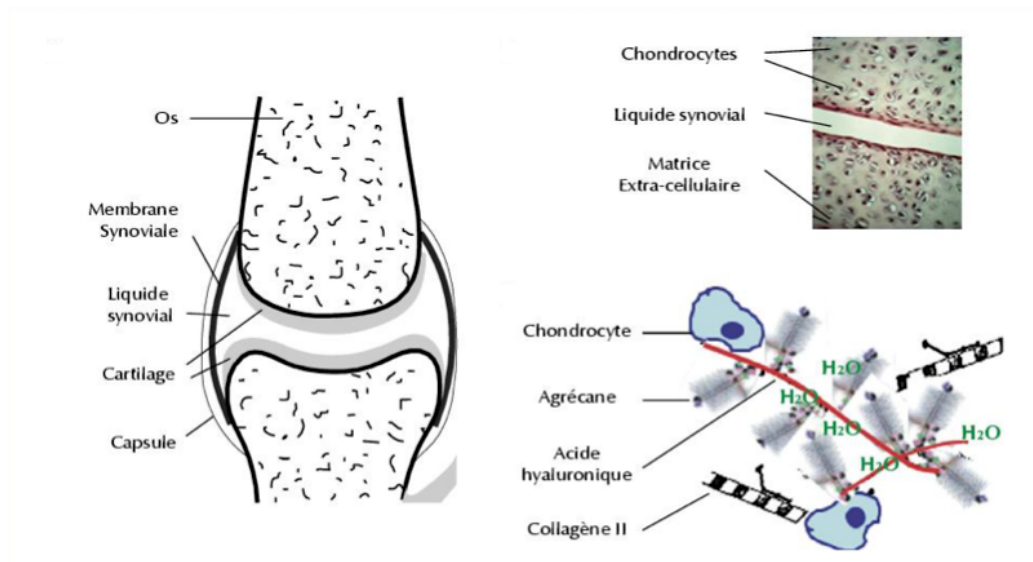


Figure 12. Articulation normale et structure du cartilage articulaire. (Corvol, 2009)

Dans un processus arthrosique, la synthèse des protéoglycanes est diminuée par la synthèse des médiateurs de l'inflammation (IL 1 β) et la dégradation du cartilage est favorisée par la libération de collagénase dans le milieu extracellulaire. (31)

L'action du cuivre s'explique grâce à l'enzyme lysyl-oxydase dont il est le cofacteur. Elle agit par désamination oxydative de certains résidus lysine et hydroxylysine en tropoélastine et tropocollagène, avant la formation des réseaux de l'élastine et du collagène des vaisseaux, du cartilage osseux, de la peau et des poumons. Elle favorise donc la régénérescence des éléments du tissu conjonctif et par conséquent la solidité du cartilage et des os. (12)



Figure 13. Articulation arthrosique

Un apport supplémentaire en cuivre lors d'un processus inflammatoire est donc nécessaire à la formation et au maintien de l'intégrité des tissus cartilagineux et osseux.

(2) Action sur les médiateurs inflammatoires

Lors d'un processus arthrosique, les médiateurs de l'inflammation sont les cytokines pro-inflammatoires (IL 1- β et TNF-alpha).

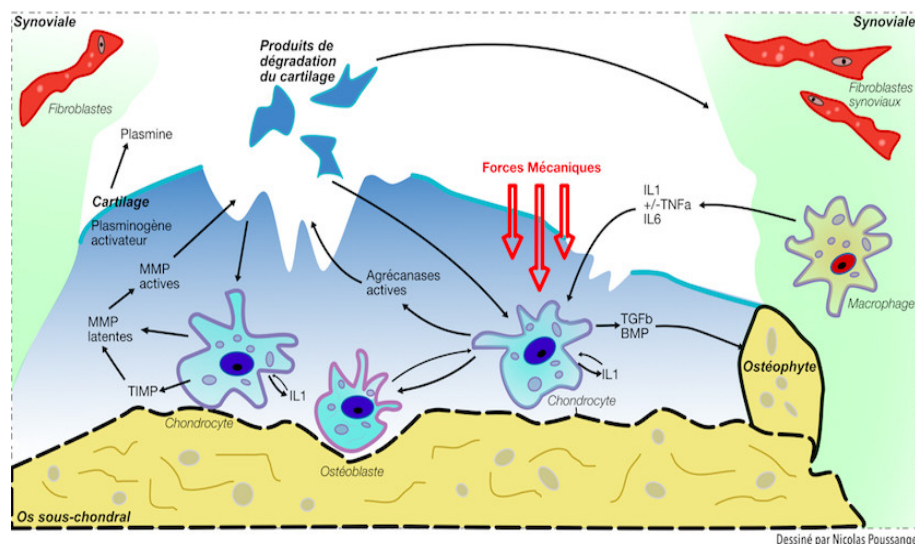


Figure 14. Physiopathologie résumée de l'arthrose. (Chevalier X. Physiopathologie de l'arthrose in Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Appareil locomoteur, 14 - 003 - C -10, 2008.)

La perturbation de l'équilibre dans l'arthrose est causée par :

- Une augmentation de la synthèse des cytokines cataboliques principalement : IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , des MMP et des agrécanases
- Une diminution de la synthèse des inhibiteurs naturels des cytokines cataboliques, des MMP et des agrécanases
- Une inhibition de la synthèse des constituants de la MEC par le chondrocyte arthrosique.

Le cuivre va agir en inhibant la production des cytokines pro-inflammatoires. Une étude menée par Scuderi en 1990 a montré que l'addition de sulfate de cuivre dans les leucocytes humains en culture a diminué la synthèse à la fois d'IL-1 β et d'IL6 : l'inhibition observée dès 30 μ mol/L est totale en présence de 250 μ mol/L de cuivre.

Une supplémentation précoce en cuivre prend donc tout son intérêt, il peut de manière significative atténuer les douleurs arthrosiques et permettre un maintien plus ou moins important du statut cartilagineux.

d) Le sélénium

Il joue un rôle clé dans la protection des cellules et de leurs constituants contre l'attaque radicalaire. Cette fonction est due à sa présence dans le site actif de la glutathion peroxydase sélénodépendante. Ce rôle protecteur est complété par d'autres fonctions essentielles telles que son rôle de détoxification des métaux lourds (cadmium, mercure, plomb) qui s'accumulent dans les tissus au cours du vieillissement, son effet activateur de la métabolisation des xénobiotiques organiques (problème majeur chez le vieillard polymédicamenté), ses propriétés immuno-modulatrices.

Ce rôle de protection des cellules a également un impact sur le développement de cancers qui apparaissent souvent à un âge avancé. Une étude menée aux Etats-Unis (Nutritional Trial Prevention of Cancer), il a été donné une supplémentation de 200 µg par jour de sélénium pendant 7 ans à 1312 patients. L'incidence globale des cancers du poumon, colorectal et de la prostate, a été réduite ainsi que la mortalité.

En France, l'étude SUVIMAX (Supplémentation en vitamines et minéraux antioxydant) menée par Serge Hercberg (Directeur de l'unité INSERM Epidémiologie nutritionnelle) en 1994 a montré que pendant huit ans et sur 13 017 hommes et femmes âgés entre 30 et 60 ans la supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants (6 mg de β-carotène, 120 mg de vitamine C, 30 mg de vitamine E, 20 mg de zinc et 100 µg de sélénium) a un impact sur l'incidence des cancers et sur la mortalité chez les hommes (les femmes ayant un statut initial en antioxydant meilleur que chez les hommes). (29)

L'effet anti-carcinogène passerait par le rôle des sélénoprotéines mais aussi par celui des métabolites présentant un effet protecteur à différents stades de la carcinogénèse.

A faibles doses, le sélénure d'hydrogène permet la synthèse des sélénoprotéines, stimule les défenses immunitaires et module la prolifération cellulaire. A doses plus élevées, le sélénure d'hydrogène et le méthylsélénol agiraient en inhibant la croissance et l'invasion des cellules tumorales et en inhibant l'angiogénèse.

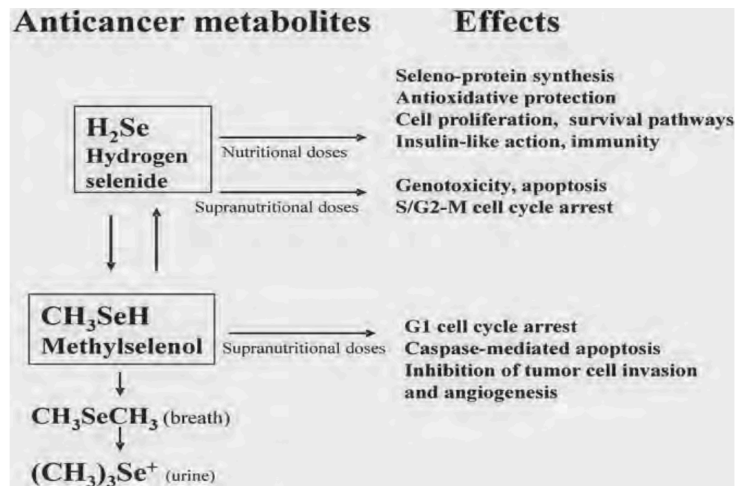


Figure 15. Effets cellulaires proposés du sélénure d'hydrogène et du méthylsélénol. (Zeng et al., 2008)

Il est admis qu'un apport supplémentaire de 50 à 100 µg/j de sélénium ne peut que conforter l'état des sujets âgés.

En conclusion, la supplémentation pour une personne âgée en zinc, cuivre et sélénium trouve tout son intérêt. Il est cependant du devoir du pharmacien de s'assurer que cela ne pourra pas lui être néfaste. Il sera important d'étudier sa médication allopathique et de l'orienter vers des compléments alimentaires qui l'aideront à surmonter les inconforts liés l'âge. Une supplémentation précoce pourra être nécessaire avant que les symptômes ne s'installent, l'établissement d'un plan se fera sous l'égide du pharmacien et avec une observance irréprochable.

2. LE PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2

a) Le Chrome

Outre le rappel de règles hygiéno-diététiques primordiales pour cette pathologie, il est possible de recommander à un patient diabétique de type 2 une supplémentation en chrome. L'apport en chrome est dans de nombreux pays en dessous des normes (50 µg/jour pour un adulte) et cette situation s'aggrave avec l'âge où sa biodisponibilité est perturbée. Comme nous l'avons vu, la déficience en chrome est associée à une intolérance au glucose, à une résistance à l'insuline et à un taux abaissé de HDL-cholestérol. Anderson en 1993 a montré qu'une supplémentation de 150 à 250 µg/j en chrome augmente la tolérance au glucose en jouant un rôle sur la captation du glucose par les cellules et joue également un rôle sur la régulation de la sécrétion de l'insuline par le pancréas.

Lévine en 1968 a montré au travers de ses essais que la supplémentation en chrome de patients diabétiques améliore de 40% la tolérance au glucose à condition de respecter au moins 4 semaines de traitement à des doses suffisantes en chrome trivalent (CrCl₃).

Le chrome est également impliqué comme facteur protecteur du risque cardiovasculaire qui est la première cause de mortalité chez le diabétique. Cet effet protecteur serait dû en partie aux corrections des effets délétères secondaires à une insulino-sécrétion élevée et qui représentent un des facteurs de risque athérogène.

Même si les études in vitro sont probantes quant au bénéfice d'une supplémentation en chrome chez les diabétiques de type 2, les études cliniques ne sont pas aussi claires. Dans une étude de supplémentation randomisée contre placebo, l'administration de zinc ou de chrome, seule ou combinée, à des sujets ayant un diabète de type 2 est associée à une amélioration des marqueurs de la peroxydation lipidique mais il n'y a pas d'effet sur le taux de HbA1c après 6 mois. (32)

b) Le zinc

L'organisme produit du stress oxydatif qui sont les espèces réactives de l'oxygène (ERO) à l'origine d'altérations oxydatives des biomolécules. Pour détruire ces ERO, l'organisme dispose d'enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase zinc dépendante ou encore la glutathion-péroxydase sélénodépendante.

L'alimentation est la première cause de la production d'ERO soit par excès énergétique soit par carence en micronutriments impliqués dans le système antiradicalaire.

Des études in vitro montrent que l'hyperglycémie induit une production accrue d'ERO et une augmentation des marqueurs du stress oxydatif. (33)

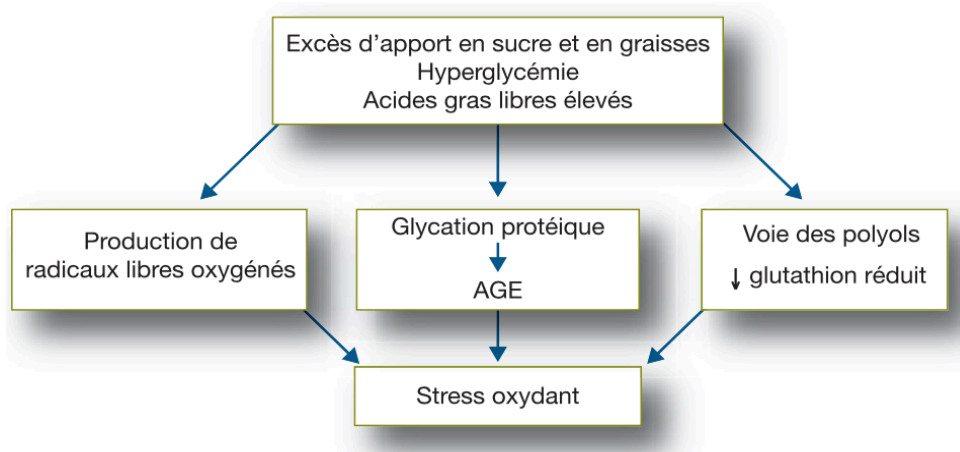


Figure 16. Situations favorisant un état de stress oxydant au cours du diabète de type 2 ou du syndrome métabolique.

[AGE : produits avancés de la glycosylation], (Schlienger, 2007)

Le zinc est un cofacteur de nombreuses enzymes dont certaines impliqués dans la lutte contre les oxydants. Il contribue de surcroit à la régulation de la sécrétion d'insuline. L'insuline monomérique se dimérise en présence de zinc pour être stockée et sécrétée. Le zinc étant co-sécrété avec l'insuline, sa carence réduit l'insulinosécrétion.

Une supplémentation en zinc améliore la capacité anti-oxydante du sérum chez les sujets diabétiques et pourrait protéger la cellule β et améliorer l'action périphérique de l'insuline.

(34)

3. LA FEMME ENCEINTE

La grossesse est caractérisée par une forte activité anabolique nécessitant des apports suffisants en vitamines, micro et macronutriments. En effet, les changements métaboliques et hormonaux de la grossesse sont associés à une synthèse tissulaire importante et une augmentation de la masse sanguine importante (40%). Les oligoéléments participent à toutes ces adaptations directement en tant que facteurs de structure ou comme cofacteurs enzymatiques.

La synthèse tissulaire et les pertes urinaires augmentent les besoins en nutriments.

Minéraux	Femme Adulte	Femme enceinte	Allaitement
Calcium (mg)	900	1000	1000
Chrome (μg)	55	60	55
Cuivre (mg)	1,5	2	2
Fer (mg)	16	30	10
Fluor (mg)	2	2	2
Iode (μg)	150	200	200
Magnésium (mg)	360	400	390
Manganèse (mg)	4	4	4
Molybdène (μ g)	150	150	150
Phosphore (mg)	750	800	850
Sélénium (μg)	50	60	60
Zinc (mg)	10	14	19

Tableau 4. Apports nutritionnels conseillés en éléments minéraux chez la femme, approuvés par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Commission AMM du 7 mars 2002, circulaire n° 02-0274)

Les apports sont souvent insuffisants avant la grossesse et sont peu modifiés durant celle-ci, les prises alimentaires sont limitées afin d'éviter une trop forte prise de poids.

a) Le fer

Dans la littérature la carence martiale et son influence sur le poids fœtal et l'issue de la grossesse ont été les plus étudiés. En effet plus des deux tiers des femmes enceintes ont une totale déplétion des réserves en fer aboutissant à des anémies ferriprives en fin de grosses chez 20 à 30% d'entre elles. (35)

Cependant, il n'a pas été constaté de rapport entre le poids de naissance, la morbidité fœtale et néonatale, et le manque de fer. Par conséquent une supplémentation systématique en fer est actuellement très discutée à cause de son effet délétère lié à la réaction de Fenton/Haber-Weiss et les radicaux libres qu'elle génère. (36)

Pour rappel la réaction de Fenton/Haber Weiss génère des radicaux hydroxyles selon les réactions suivantes et provoque de fait du stress oxydatif :

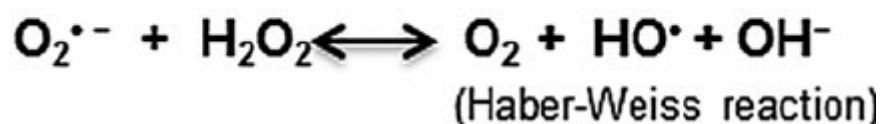


Figure 17. Réaction de Fenton et Haber-Weiss : génération de radicaux hydroxyles en présence de fer.

En cas de pré-éclampsie, il existe un déséquilibre entre formation accrue de radicaux libres et un déficit en substances antioxydantes. Le rôle catalyseur du fer dans la réaction de Fenton peut laisser supposer d'une aggravation en cas de pré-éclampsie. Actuellement, il n'est donc pas recommandé de supplémenter les femmes enceintes non carencées et surtout si elles présentent des risques de pré-éclampsie. (37)

b) Le zinc

Le zinc joue un rôle important dans la transcription de plusieurs protéines indispensables à l'embryogénèse, la différenciation cellulaire et la croissance fœtale. Plusieurs études (King en a recensé pas moins de 41 en 2000) rapportent une corrélation significative entre le poids de naissance et le statut maternel en zinc.

En 1982, Jameson a établi qu'une supplémentation de 45 mg/j diminue la fréquence des temps de travail anormalement long et diminue les risques de prématurité et de dysmaturité.

En 1986, Kynast a montré qu'une supplémentation de 20 mg/j à partir de la 20^{ème} semaine de grossesse diminue le risque de mettre au monde un enfant avec un petit poids.

En 1984, Hunt a établi qu'une supplémentation de 20 mg/j de zinc diminue le risque de pré-éclampsie.

4. L'ENFANT

L'enfant a des besoins en oligoéléments, vitamines et nutriments de sa naissance à sa période d'adolescence avec des phases qui varient en fonction de l'âge.

Catégories	Nourrisson < 1 an	Enfants 1 à 3 ans	Enfants 4 à 12 ans	Adolescents
Ca (mg)	400 à 600	500	700 à 1200	1200
Cr (µg)	-	25	35 à 45	50
Cu (µg)	0,4 à 0,7	0,8	1 à 1,5	1,5
Fe (mg)	8 à 10	7	8 à 13	13 à 16
F (mg)	-	0,5	0,8 à 1,5	2
I (µg)	4 à 50	80	90 à 150	150
Mg (mg)	40 à 60	80	130 à 280	370 à 410
Mn (mg)	1	1	2 à 3	4
Mo (µg)	40	40	50 à 100	150
P (mg)	300 à 500	360	450 à 830	800
Se (mg)	10 à 15	20	30 à 45	50
Zn (mg)	5	6	7 à 12	10 à 13

Tableau 5. Apports nutritionnels conseillés en minéraux et en oligoéléments pour les enfants (Martin et al., 2001)

a) Le nouveau-né

Le nouveau-né allaité par sa mère n'a pratiquement pas besoin de supplémentation puisque l'on considère que le lait maternel est porteur des micronutriments nécessaires à son développement.

Aucune supplémentation en fer ne sera proposée avant 6 mois puisqu'il y a chez le nouveau-né une présence de fer à hauteur de 75 mg/kg de fer (75% sous forme

d'hémoglobine) et que le lait maternel a une bonne absorption. En ce qui concerne les laits maternisés, ils sont selon les réglementations supplémentés de manière automatique en fer. Les réserves en zinc sont de 20 mg/kg et permettent de faire face à une alimentation qui n'en apporterait pas suffisamment. Toutefois, il y a dans ce cas une variabilité et chez certains nouveau-nés comme pour certains laits maternels les taux recommandés ne sont pas atteints ainsi il peut y avoir des carences. Un nourrisson présentant des signes cutanés évocateurs accompagnés ou non d'un retard de croissance peut nécessiter une supplémentation en zinc.

L'organisme du nouveau-né contient 14 mg de cuivre qui est essentiellement stocké dans le foie. La faible concentration du lait maternel en cuivre semble représenter une protection contre une surcharge qui peut s'avérer grave.

Pour ce qui est de l'iode, le lait maternel semble apporter les besoins nécessaires soit 10 µg/kg/jour.

Le fluor occupe une place importante à ce stade de la vie mais la marge de sécurité entre la couverture des besoins et la fluorose est étroite et il convient d'évaluer avec soin les besoins du nourrisson. Il est, en effet, considéré nécessaire si ce n'est essentiel dans la protection contre les caries dentaires. L'apport des laits maternisés est très variables selon les laits et les concentrations en fluor des laits maternisés sont mal connus. Une supplémentation de 0,25 mg/jour dès les premières semaines de vie semblerait justifiée.

(29)

b) Le nourrisson et l'enfant

L'enfant passe d'une alimentation exclusivement lactée soit par le lait maternel qui doit couvrir les besoins en micronutriments soit par un lait maternisé qui est enrichi, à une alimentation plus variée mais qui peut comporter des carences. Le lait spécialisé est petit à

petit remplacé par le lait de vache du commerce.

Le lait de vache a une concentration et une biodisponibilité en fer qui est faible d'une part et une forte teneur en calcium d'autre part qui peut inhiber l'absorption du fer. On estime que 70 à 90% des nourrissons (1 à 3 ans) et enfants (4 à 10 ans) ont des apports en fer inférieurs aux ANC. A l'âge de 10 mois, 16 à 29% des nourrissons français sont carencés en fer et 7 à 8% sont anémiques, 13,6% des enfants entre 2 et 6 ans et 6,1% des enfants entre 6 et 10 ans.

Si le fer a été l'un des oligoéléments les plus étudiés chez l'enfant, le zinc n'en reste pas moins très important et les carences encore trop fréquentes. Son rôle sur la croissance, l'immunité et les fonctions cérébrales en font un micronutriment qu'il ne faut pas négliger. Dès la deuxième année, en raison de la baisse de la densité nutritionnelle, le risque de carence augmente ; plus de 75% des enfants ont des apports inférieurs aux ANC. Même si ces données ne représentent pas un risque en soi, 15% des enfants étudiés présentent des signes biochimiques suggérant une carence. (29)

En conclusion, il est important lorsqu'un enfant passe à une alimentation diversifiée de s'assurer qu'il mange de manière équilibrée et surtout diversifiée afin que les apports soient optimaux en vitamines et minéraux.

c) L'adolescent

Sans être encore devenu un adulte, l'adolescent n'est plus un enfant et doit faire face à l'apparition de la puberté. Cette période est particulièrement cruciale chez les filles qui doivent faire face à des pertes accrues en fer. L'alimentation change et la diversité alimentaire est moins évidente. Les filles, pour des raisons esthétiques, baissent leur apport énergétique et la faible densité nutritionnelle en fer aggrave le risque de carence.

La déplétion en fer concerne 6 à 25% des jeunes filles réglées et compte tenu du retentissement neuropsychique, musculaire et immunitaire potentiel de la carence en fer chez les jeunes femmes, les apports en fer représentent un véritable enjeu de santé publique. (29)

5. LE SPORTIF

Le sportif est confronté à une perte importante en micronutriments. En effet, la pratique d'une activité sportive régulière, intense ou non, provoque une modification des métabolismes biochimiques qui entraînent une redéfinition des besoins nutritionnels.

Outre des conseils hygiéno-diététiques évidents, le pharmacien pourra proposer une supplémentation en certains oligoéléments qui pourraient faire défaut, ceci étant dû à des besoins et des pertes qui augmentent (pertes importantes notamment par la sueur).

Les deux oligoéléments qui sont dans la ligne de mire sont le fer et le zinc. Ils jouent tous les deux un rôle important dans le métabolisme énergétique glucidique en l'activant. Le zinc, quant à lui, protège les ligaments et les articulations et augmente les réflexes. (21)

La pratique d'une activité physique importante génère des radicaux libres en plus fortes quantités créant ainsi des situations de stress oxydant qui peuvent être néfastes au long cours car elles génèrent ou aggravent des situations inflammatoires et contribuent aux états de fatigue.

a) Le cuivre

Il a une action anti-infectieuse et un rôle modulateur de l'inflammation en particulier articulaire. Il peut être intéressant comme traitement d'appoint de la douleur articulaire pour des sports « sautés » où les articulations sont particulièrement mises à rude épreuve.

Les pertes en cuivre dues à la sueur peuvent être de l'ordre de 0,5 mg de cuivre par litre ce

qui représente un taux non négligeable compte tenu des apports qui sont de l'ordre de 2 à 3 mg par jour.

b) Le sélénium

Une supplémentation en sélénium peut aider à vaincre une fatigue musculaire ou une fatigue généralisée due à une augmentation du stress oxydatif.

Cependant, une étude menée par Accominotti en 1991 a suivi le statut en sélénium dans deux équipes de cyclistes pendant la saison d'entraînement avec une des deux équipes supplémentées en sélénium. Les résultats ont montré qu'aucun effet de la supplémentation n'a été mis en évidence sur le taux de glutathion peroxydase sanguin. L'activité de cette enzyme ne dépend pas des apports dès lors qu'il n'y a pas de déficience. La supplémentation systématique ne se justifierait donc pas.

c) Le zinc

Un effort physique prolongé provoque une augmentation de l'excrétion urinaire du zinc, combiné aux pertes par sudation qui peuvent s'élever à 0,5 mg par litre. Cela peut provoquer l'apparition d'une déficience en zinc chez un sportif régulier.

La pratique d'une activité physique régulière augmente modérément les besoins en zinc. Cette augmentation peut être couverte par des apports alimentaires corrects de l'ordre de 15 mg de zinc par jour.

d) Le fer

La pratique sportive augmente les pertes en fer pour plusieurs raisons. Tout d'abord il y a une perte dans la sueur qui est de l'ordre de 0,025 à 0,14 mg par litre. De plus des efforts intensifs peuvent provoquer des saignements digestifs qui selon une étude menée par

Nickerson et al. en 1989 pourraient représenter 5 à 27 mg de pertes en fer. Enfin une autre cause de pertes accrues est l'hémolyse qui peut survenir pendant l'effort et qui peut être combinée à une excrétion urinaire de myoglobine relâchée dans la circulation sanguine après destruction des cellules musculaires.

Beaucoup d'études sont parue sur « l'anémie du coureur ». En effet c'est un phénomène particulier parce que ce n'est pas une déficience vraie. Elle se traduit par une diminution transitoire du nombre d'hématies, de l'hématocrite et de l'hémoglobinémie, et par une augmentation des réticulocytes. La cause primaire serait un retard de l'érythropoïèse sur l'augmentation du volume circulant.

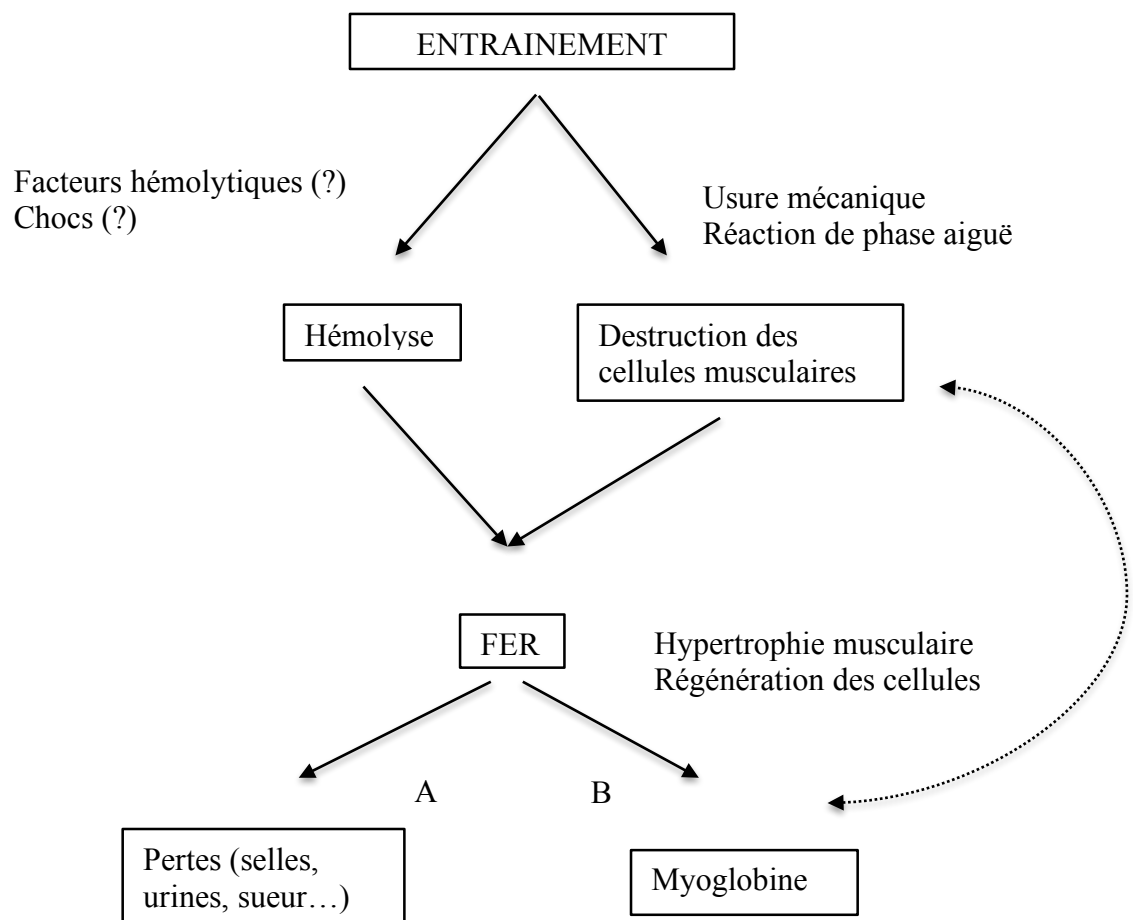


Figure 18. Mécanismes probablement impliqués dans les perturbations du métabolisme du fer observées chez l'athlète. (D'après Couzy et al., 1995)

La voie A pourrait expliquer la fréquence élevée des déficiences en fer des athlètes

La voie B étant probablement favorisée dans le cas de « l'anémie du coureur »

Pour conclure, la supplémentation en fer n'aura un effet bénéfique que si la ferritinémie et l'hémoglobinémie sont abaissées. Une baisse de la ferritinémie seule n'indique qu'un épuisement des réserves de fer qui n'a pas de conséquences mesurables sur la performance physique.

CONCLUSION

Le pharmacien a un rôle prépondérant dans l'éducation des patients sur leur mode vie. Un entretien préalable sur son alimentation, son environnement, ses habitudes peut mettre en exergue des carences probables dans les différents micro et macronutriments et les vitamines. Avant de proposer une supplémentation quelle qu'elle soit, il convient d'établir un plan nutritionnel. En théorie, une alimentation variée doit couvrir tous les besoins nutritionnels et la supplémentation ne devrait intervenir que dans des cas de maladies passées ou actuelles, de période de grande fatigue ou de stress qui peuvent occasionner une déplétion en oligoéléments. La supplémentation reste un acte impulsif qui mérite le conseil d'un professionnel car elle peut engendrer des complications surtout dans le cas de personnes polymédicamentées.

Les spécialités sont nombreuses sur le marché et bien souvent elles « mélangent » tout. Aucun essai clinique n'a été rapporté et les laboratoires n'ont pas besoin d'AMM pour mettre un complément alimentaire sur le marché. Cependant au vu de ce qui a été étudié plus haut, il est force de constater que les interactions sont nombreuses et on est en droit de douter de l'efficacité totale du complément.

Les vitamines, surtout les vitamines ADEC sont liposolubles et s'absorbent bien mieux lorsqu'elles sont ingérées avec un repas un peu gras. On a vu par ailleurs que les oligoéléments doivent être pris à jeun pour éviter toute interaction avec l'alimentation. Est-il opportun de concevoir des compléments alimentaires associant ces vitamines avec 5 ou 6 oligoéléments ? Afin d'avoir une supplémentation en oligoéléments satisfaisante, il est préférable de les administrer seul et indépendamment les uns des autres.

Aucune étude du devenir du complément alimentaire n'est faite et aucun texte n'oblige à un résultat quelconque. Toutefois, les compléments alimentaires sont réglementés par

l'European Food Safety Authority (EFSA) au niveau européen et par l'Anses (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) au niveau national. Il existe un rapport de nutrivigilance qui permet de faire remonter les différents effets indésirables liés à la prise de compléments alimentaires. En 2012, l'EFSA a publié des études permettant à certains laboratoires commercialisant des compléments alimentaires à base d'oligoéléments de mettre en avant certaines allégations et en ont interdit tout autant.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) MENETRIER, J, La médecine fonctionnelle : les diathèses ; symptômes, diagnostic et thérapeutique catalytique, Paris, Le François, 1958
- (2) BRIGO, B. Logique thérapeutique des oligoéléments et des remèdes en lithothérapie, Tecniche Nuove, Luxembourg, Collection Résurgence, 1995, 432 p.
- (3) CHAPPUIS P., Les oligo-éléments en médecine et biologie, Lavoisier, Paris, 1991.
- (4) MARTIN A. (CNERNA-CNRS et AFSSA) Apports nutritionnels et conseillés pour la population française 3ème édition, Tec et Doc, 2001, 605 p
- (5) DOUART J-P., L'Oligothérapie en pathologie fonctionnelle - données scientifiques et cliniques. Paris : Maloine, 1994, 293 p.
- (6) HERCBERGS., PREZIOSI P. et GALAN P., Les oligo-éléments en médecine et biologie, Le Fer, Tec et Doc, 1991, p. 313-346
- (7) SEVE M., FAVIER A. Métabolisme du zinc Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 10-359-D-10, 2002, p 19.
- (8) ARNAUD J. FAVIER A., Les oligoéléments en médecine et biologie, Le Zinc, Paris, Lavoisier, Tec et Doc, 1991, p. 347-397.
- (9) DELANGE F., Les oligoéléments en médecine et biologie, L'Iode, Paris, Lavoisier, Tec et Doc, 1991, p. 399-419.
- (10) THEROND P., Le sélénium : un oligoélément essentiel pour la santé humaine. Cahier de Nutrition et Diététique, 2003, 38(4), p. 250-256
- (11) NEVE J., THEROND P., Les oligoéléments en médecine et biologie, Le Sélénium, Paris, Lavoisier, Tec et Doc, 1991, p. 425-457.
- (12) GUIRAUD P., FAVIER A., HORN N., Métabolisme du cuivre, Encyclopédie Médico-chirurgicale, Elsevier SAS, 2003, 10-359-C-10, 10 p.
- (13) APFELBAUM M., ROMON M., DUBUS M., Diététique et nutrition, 7^{ème} édition, Elsevier-Masson, 2009, vol.1, 516 p.
- (14) DUCROS V., Les oligoéléments en médecine et biologie, Le Chrome, Paris, Lavoisier, Tec et Doc, 1991, p. 499-522.
- (15) ANDERSON RA., Chromium, Glucose Intolerance and Diabetes, Journal of the

American College of Nutrition, 998, 17(6), p. 548-555.

(16) ROUSSEL AM., Chrome et syndrome métabolique, Médecine des maladies métaboliques, Novembre 2009, 3(5), p. 483-485.

(17) LAFOND J.L., Les oligoéléments en médecine et biologie, Le Manganèse. Paris, Lavoisier, Tec et Doc., 1991 p 523-541.

(18) ZAWISLAK R., Les oligoéléments en médecine et biologie, le Molybdène. Paris, Lavoisier, Tec et Doc, 1991, p 577-591.

(19) ZAWISLAK R., Les oligoéléments en médecine et biologie, le Vanadium. Paris, Lavoisier, Tec et Doc, 1991, p 593-607.

(20) BARUTHIO F., Les oligoéléments en médecine et biologie, Le Cobalt, Paris, Lavoisier, Tec et Doc, 1991, p. 347-397.

(21) SCTRICK L., L'oligothérapie exactement – Traité de l'utilisation thérapeutique des oligoéléments et macroéléments minéraux. Limoges, Roger Jollois, 1991, 312 p.

(22) BLES N., ABC des oligoéléments, Paris, Michel Grancher, 2005, 189 p.

(23) PAOLAGGI F., Les oligoéléments en médecine et biologie, Le Fluor, Paris, Lavoisier, Tec et Doc, 1991, p. 555-575.

(24) FESTY D. et DUFOUR A., Guide des vitamines et oligoéléments, 2è ed. Hachette libre, 2004, 383 p.

(25) OMS (Organisation Mondiale de la Santé), Aspects sanitaires et nutritionnels des oligoéléments et des éléments traces. Genève, Organisation Mondiale de la Santé, 1997, 350 p.

(26) GAUTHIER Y., Le Sélénium, Moniteur des Pharmacies, n° 2989 du 22/06/2013.

(27) Agence Nationale de Sécurité Sanitaire des Aliments, Communiqué de Presse : Fluor et prévention de la carie Dentaire, 2004.

(28) BATEMAN N., Medicine, Volume 40, Issue, Elsevier, 2011, P. 128-129.

(29) CHAPPUIS P., FAVIER A. Les oligoéléments en nutrition et en thérapeutique Tec et Doc, Lavoisier, Paris 1995, 474p.

(30) PRASAD AS, FITZGERALD JT, HESS JW, KAPLAN J., PELEN F., DARDENNE M., Zinc Deficiency in elderly patients, Nutrition, 1993, Volume 9, Issue 3, 218-24.

(31) BLOUIN E., VIGNON E., Arthrose et Cuivre, Réflexions rhumatologiques, 2008 Février, Tome 12, n° 106, 2-7

(32) ANDERSON RA., ROUSSEL A.M., ZOUARI N., et al. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus, J Am Coll

Nutr 2001 ; 20: 212-8.

(33) OBERLEY LW. Free radicals and diabetes. *Free Radic Biol Med* 1988 ;5 :113-24.

(34) CHAUSMER AB., Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998 ;17 : 109-15.

(35) HERCBERG S, GALAN P, PREZIOSI P. La déficience en fer au cours de la grossesse en France. *Cah Nutr Diet* 2000 ;35(1):13–23.

(36) KADISHA MB. Iron supplementation generates hydroxyl radical in vivo. An ESR spintrapping investigation. *J Clin Invest* 1995 ; 4:50–60.

(37) RAYMAN MP, BARLIS J, EVANS RW, REDMAN CW, KING LJ. Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ;187:412–8.

(38) DUCROS V. et FAVIER A., Métabolisme du Sélénium, *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, 2004, 10-359-B-10, 6p.

(39) TROCELLO J.M., EL BAKHI S., POUPON J., LEYENDECKER A., CHAINE P., WOIMANT F., Anomalie du métabolisme du cuivre chez l'adulte, *La Revue de Médecine Interne*, Volume 31, Issue 11, Novembre 2010, p. 750-756

(40) HUGUET C., REGNIER F., SAID R., Les oligoéléments en médecine et biologie, *Le Silicium*, Paris, Lavoisier, Tec et Doc, 10091, p. 609-624.

WEBOGRAPHIE

- (a) <https://isuniversity.org/benefits-of-copper-in-skincare/>
- (b) <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/TFactorsFr.html>
- (c) <http://www.carevox.fr/medicaments-soins/article/lithium-et-atteintes-renales>
- (d) http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532010001100004
- (e) <http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item242/site/html/3.html>
- (f) <http://www.iusmm.ca/sante-mentale/schizophrenie.html> - cause
- (g) <http://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/fer.html>
- (h) <http://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/zinc.html>
- (i) <http://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/iode.html>
- (j) <http://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/selenium.html>
- (k) <http://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/cuivre.html>
- (l) <http://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/chrome.html>
- (m) <http://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/manganese.html>
- (n) <http://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/silicium.html>

SERMENT DE GALIEN

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des 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. »