



HAL
open science

Effacité de l'oligothérapie orale : revue systématique de la littérature

Nathalie Rolachon

► **To cite this version:**

Nathalie Rolachon. Effacité de l'oligothérapie orale : revue systématique de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01785880

HAL Id: dumas-01785880

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01785880>

Submitted on 4 May 2018

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.

UNIVERSITE DES ANTILLES
2017

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
N° 2017ANTI0192

***EFFICACITE
DE L'OLIGOTHERAPIE orale***

Revue systématique de la littérature

THESE

Thèse soutenue à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD de l'Université des Antilles et de la Guyane et examinée par la dite Faculté pour le compte de la Faculté de Médecine Lyon-Est de l'Université Claude Bernard Lyon 1

Le 22 septembre 2017

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par ROLACHON Nathalie

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Alain MOREAU Président
Monsieur le Professeur Jean-Pierre FAUVEL
Monsieur le Professeur GUEYFFIER François
Madame le Professeur HELENE-PELAGE Jeannie
Madame le Docteur MUZELLE Véronique

Composition du jury

Président :

Monsieur le Professeur Alain MOREAU

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Véronique Muzelle

Membres du jury :

Monsieur le Professeur François GUEYFFIER

Monsieur le Professeur Jean-Pierre FAUVEL

Madame le Professeur Jeannie HELENE-PELAGE

Remerciements

Je remercie chaleureusement ma directrice de thèse Docteur Véronique Muzelle pour sa confiance et son soutien tout au long de ce travail de thèse. Forte de son expérience, elle m'a fait découvrir l'oligothérapie. J'ai effectué ce travail de thèse avec enthousiasme et motivation. Je souhaite lui témoigner toute mon admiration pour la femme et le médecin qu'elle est.

J'adresse à mon président de thèse le Professeur Alain Moreau, toute ma reconnaissance et ma gratitude pour son soutien, sa disponibilité, sa patience et ses conseils qui m'ont permis de réaliser ce travail.

Mes remerciements vont également au Professeur Jeannie Hélène-Pelage, pour l'intérêt qu'elle porte à cette thèse. Elle fut présente lors de la soutenance de mon DES de médecine générale et me fait l'honneur d'être à nouveau présente parmi mon jury de thèse. Je lui témoigne toute mon admiration pour l'exemple qu'elle incarne.

J'adresse toute ma reconnaissance et mes respects les plus sincères, à Monsieur le Professeur Jean-Pierre Fauvel et à Monsieur le Professeur François Gueyffier, qui me font l'honneur d'être membres de ce jury de thèse.

Je tiens également à adresser mes remerciements les plus respectueux à Monsieur Eric Blouin, qui a partagé son travail et d'autres documents précieux pour effectuer ma thèse.

Ce travail n'aurait pas été possible sans le soutien et la collaboration de la Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud de l'Université des Antilles et de la Guyane, avec la Faculté de Médecine Lyon-Est de l'Université Claude Bernard Lyon-1. Ainsi, je remercie personnellement l'ensemble des membres de l'administration qui se sont occupés de toutes les formalités administratives.

Remerciements à l'entourage

A mes parents, pour m'avoir encouragée et permis d'entreprendre ce travail.

Je remercie chaleureusement ma mère Jocelyne Bourloux pour son soutien et l'intérêt qu'elle a porté à ce travail. J'ai également une pensée pour mon père Guy Rolachon et sa femme Muriel que j'affectionne sincèrement.

A ma sœur, Laure, qui a su être là, à mes côtés. Je lui adresse toute mon affection et la remercie chaleureusement.

A mon frère, Damien, en Australie, qui manque à toute la famille. Son courage et sa réussite est un exemple. Je lui témoigne mon profond attachement.

A mes grands-parents, Dany et Paul, si chers à mon cœur. Je les remercie pour leur encouragement et leur soutien.

A Adeline Mazal, pour m'avoir soutenue. Je lui témoigne toute mon affection et mon amitié la plus sincère.

Listes des enseignants

UNIVERSITE DES ANTILLES



FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

Administrateur Provisoire : Jacky NARAYANINSAMY
Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Suzy DUFLO

NEVIERE Rémi	Physiologie CHU de MARTINIQUE
Bruno HOEN	Maladies Infectieuses CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Pierre COUPPIE	Dermatologie CH de CAYENNE
Thierry DAVID	Ophtalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
DE BANDT Michel	Rhumatologie CHU de MARTINIQUE
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de MARTINIQUE
Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de MARTINIQUE
Jean-Louis ROUVILLAIN	Chirurgie Orthopédique CHU de MARTINIQUE
SAINTE-ROSE Christian	Neurochirurgie Pédiatrique CHU de MARTINIQUE
André CABIE	Maladies Infectieuses CHU de MARTINIQUE
Philippe CABRE	Neurologie CHU de MARTINIQUE
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de MARTINIQUE
Michel CARLES	Anesthésiologie/Réanimation CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Maryvonne DUEYMES-BODENES	Immunologie CH de CAYENNE
Régis DUVAUFERRIER	Radiologie et imagerie Médicale CHU de MARTINIQUE
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Louis JEHEL	Psychiatrie Adulte CHU de MARTINIQUE
Mathieu NACHER	Epidémiologie CH de CAYENNE
Guillaume THIERY	Réanimation CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES
Magalie DEMAR-PIERRE	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE
Vincent MOLINIE	Anatomie Cytologie Pathologique CHU de MARTINIQUE
Philippe KADHEL	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Jeannie HELENE-PELAGE	Médecine Générale Cabinet libéral au Gosier
MEJDOUBI Mehdi	Radiologie et Imagerie CHU de MARTINIQUE
Professeurs des Universités Associés	
Karim FARID	Médecine Nucléaire CHU de MARTINIQUE
Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Christophe DELIGNY	Gériatrie et biologie du vieillissement CHU de MARTINIQUE
Jocelyn INAMO	Cardiologie CHU de MARTINIQUE
Franciane GANE-TROPLENT	Médecine générale Cabinet libéral les Abymes
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Sébastien BREUREC	Bactériologie &Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE
GELU-SIMEON Moana	Gastroentérologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux	
DARCHE Louis	Chirurgie Générale et Viscérale CHU de MARTINIQUE
MARY Julia	Rhumatologie CHU de MARTINIQUE
MOINET Florence	Rhumatologie et Médecine Interne CHU de MARTINIQUE
Philippe CARRERE	Médecine Générale CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
DE RIVOYRE Benoit	Ophtalmologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
SEVERYNS Mathieu	Orthopédie CHU de MARTINIQUE
NABET Cécile	Parasitologie et Mycologie CH de CAYENNE
DOURNON Nathalie	Maladies Infectieuses CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
BORJA DE MOZOTA Daphné	Gynécologie Obstétrique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
DEBBAGH Hassan	Urologie CHU de MARTINIQUE
JACQUES-ROUSSEAU Natacha	Anesthésiologie/Réanimation CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

BANCEL Paul	ORL CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
MONFORT Astrid	Cardiologie CHU de MARTINIQUE
PARIS Eric	Réanimation CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES
SAJIN Ana Maria	Psychiatrie CHU de MARTINIQUE
GHASSANI Ali	Gynécologie Obstétrique CHU de POINTE- À –PITRE/ABYMES
PIERRE-JUSTIN Aurélie	Neurologie CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES
GALLI-DARCHE Paola	Neurologie CHU de MARTINIQUE
MOUREAUX Clément	Urologie CHU de POINTE- À –PITRE/ABYMES
MOUNSAMY Josué	Médecine Générale CHU de POINTE- À –PITRE/ABYMES et Cabinet
PLACIDE Axiane	Médecine Générale CHU de POINTE- À –PITRE/ABYMES et Cabinet
NIEMETZKY Florence	Médecine Générale CHU de POINTE- À –PITRE/ABYMES et Cabinet
CARME Bernard	Parasitologie CHU de MARTINIQUE
CHARLES-NICOLAS Aimé	Psychiatrie Adulte CHU de MARTINIQUE
ARFI Serge	Médecine interne CHU de MARTINIQUE

TABLE DES MATIERES

GLOSSAIRE	14
INTRODUCTION	15
I- Généralités sur la physiologie des oligoéléments.....	16
A- Définition des oligoéléments	16
B- Principaux rôles et mécanismes d'action des oligoéléments	17
1- Généralités	17
2- Rôles du chrome	20
3- Rôles du cobalt	24
4- Rôles du cuivre	24
5- Rôles du manganèse	26
6- Rôles du sélénium.....	28
7- Rôles du zinc	28
II- L'Oligothérapie Catalytique	29
MATERIEL ET METHODE.....	31
I- Méthode de sélection des études	31
A- Types d'études sélectionnées	31
B- Populations étudiées	31
C- Types de schémas thérapeutiques étudiés.....	31
D- Résultats mesurés	32
II- Stratégie de recherche bibliographique	33
A- Mots clés et équations de recherche	33
A- Bases consultées	34
III- Collecte des données et analyse	34
A- Stratégie de sélection des études	34
B- Extraction des données.....	35
C- Evaluation des études	36
RESULTATS	36
I- Description des études.....	36
A- Résultats de la recherche.....	36
B- Risques de biais dans les études incluses	38
II- Efficacité des oligoéléments retenus.....	53
1- Le Bismuth -Résultats.....	53
2- Le Chrome - Résultats	53
3- Cuivre – Résultats.....	54

4-	Le Lithium- Résultats.....	54
5-	Le Manganèse – Résultats	55
6-	Le Sélénium - Résultats	55
7-	Zinc - Résultats	55
8-	Cuivre-Or-argent - Résultats	56
9-	Manganèse-cuivre - Résultats.....	57
10-	Manganèse-cobalt et Magnésium- Résultats	57
11-	Manganèse-cuivre et Cuivre-or-argent – Résultats.....	58
12-	Zinc-nickel-cobalt - Résultats.....	58
DISCUSSION.....		60
I-	Validité interne.....	60
A-	Pertinence d’une revue de la littérature.....	60
B-	Limites et biais de la revue de la littérature	61
C-	Forces et faiblesses de la revue de littérature	61
D-	Discussion des résultats	62
1-	Le chrome	62
2-	Le cuivre.....	63
3-	Le lithium	64
4-	Le zinc	65
5-	Le cuivre-or-argent	66
6-	Le manganèse-cuivre	67
7-	Cuivre-or-argent + Manganèse-cuivre.....	68
8-	Manganèse-cobalt + Magnésium	68
9-	Le zinc-nickel-cobalt	69
E-	Qualité globale des preuves thérapeutiques de l’oligothérapie.....	71
F-	Tolérance, effets indésirables des oligoéléments et complexes.....	71
II-	Validité externe	71
CONCLUSION.....		77
BIBLIOGRAPHIE		80
ANNEXES		85
<i>Annexe 1 : Teneur en éléments chimiques fréquemment retrouvés dans l’organisme humain en gramme par kilogramme de poids corporel</i>		86
<i>Annexe 2 : Métabolisme des oligoéléments</i>		87
<i>Annexe 3 : Indications des bilans biologiques des oligoéléments</i>		89
<i>Annexe 4 : Définitions et traitements de base des diathèses en oligothérapie catalytique</i>		90
<i>Annexe 5 : Liste exhaustive des différents éléments en solution colloïdale utilisés en oligothérapie catalytique</i>		92

Annexe 6 : Elaboration des équations et protocoles de recherche	93
Annexe 7: FLOWCHARTS.....	100
Annexe 8 : Echelle d'évaluation des biais selon la Cochrane Collection's	106
Annexe 9 : Grille de lecture d'une méta-analyse selon les recommandations de l'HAS [48].....	107
Annexe 10 : Tableau résumé des études : Design, Protocole, Critères de jugement, Principaux résultats, Significativité, Effectifs	108
SERMEN D'HIPPOCRATE.....	109

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1: Mots clés utilisés pour les équations de recherche des oligoéléments simples.....	34
Tableau 2: Chrome - Pittler MH, 2003 [50].....	40
Tableau 3: Cuivre - Richard-Miceli C, 2000 [51]	42
Tableau 4: Lithium - Vandeput Y, 1990 [52].....	43
Tableau 5: Zinc - Revuz J, 1990 [53].....	44
Tableau 6: Zinc - Dreno B, 2001 [54].....	45
Tableau 7: Cuivre-or-argent - Essai 1 - Nguyen-Duc, 1988 [55].....	46
Tableau 8: Cuivre-or-argent - Essai 2 - Nguyen-Duc, 1988 [55]	47
Tableau 9: Cuivre-or-argent - Essai 3 - Nguyen-Duc, 1988 [55]	48
Tableau 10: Cuivre-or-argent + Manganèse-cuivre - Wayoff M, 1988 [57].....	49
Tableau 11: Manganèse-Cobalt + magnésium - Planche D, 1987 [56].....	50
Tableau 12: Zinc-nickel-cobalt - Essai 1 - Berheim P, 1984 [58]	51
Tableau 13: Zinc-nickel-cobalt - Essai 2 - Berheim P, 1984 [58]	52
Tableau 14: Pertinence des revues scientifiques des articles inclus dans cette revue [60]	60
Tableau 15: Niveau de preuve des études selon la gradation HAS [48].....	71

Glossaire

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
Ag : Argent
AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
ANAES: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé
ansm : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATP : Adénosine Tri-Phosphate
Au : or
Bi : Bismuth
BSDP : Banque de Donnée de Santé Publique
Co : Cobalt
Cr : Chrome
Cu : Cuivre
DMT : Divalent Metal Transporteur
ECR : Essai Clinique Randomisé
ECRDA : Essai Clinique Randomisé en Double-Aveugle
F : Femme
H : Homme
HAS : Haute Autorité de Santé
IC: Indice de Confiance
IMC : Indice de Masse Corporelle
IMMRDC : Introduction Matériel et Méthode Résultats Discussion Conclusion
Li : Lithium
MA: Moyenne d'Age
MeSH : Medical Subject Heading
Mg: Magnésium
Mn: Manganèse
N : effectif
n : sous effectif
Ni: Nickel
NS: Non Significatif
OR : Odd Ratio
ORL : Oto-Rhino-Pharyngée
PCr : Picolinate de chrome
PG : Prostaglandines
RBP : Retinol Binding Proteine
ROS : Reactive Oxygene Species
Se : Sélénium
S : Significatif
Zn : Zinc
ZIP : transporteur du Zinc

INTRODUCTION

A l'instar des vitamines, les oligoéléments connaissent un engouement par la recherche scientifique depuis déjà quelques années. Présents à l'état naturel dans notre alimentation, les oligoéléments sont également utilisés comme principe actif donnant lieu à l'oligothérapie dont les mécanismes d'action, l'efficacité et les vertus thérapeutiques sont mal connus et méritent d'être définis.

Présents en quantité infinitésimale, l'importance des oligoéléments quant aux fonctions de l'organisme humain, était peu soupçonnable. L'avancée des moyens techniques d'étude de l'infiniment petit, a permis d'en apprendre d'avantage. Dorénavant, le caractère indispensable (vital) à l'organisme humain, longtemps décrié, a été établi pour un certain nombre d'entre eux. Nous savons que le maintien d'une bonne santé dépend tout aussi bien de l'apport en oligoéléments, que des apports en vitamines ou en acides aminés essentiels. Alors pourquoi cet engouement ?

Phénomène de mode ? « Lobby » industriel ? Depuis plus d'une dizaine d'années, l'intérêt pour les oligoéléments touche de plus en plus de monde. Désormais, présents dans de nombreux produits (compléments alimentaires par exemple), symboles qualitatifs de l'alimentation, patients et praticiens de la santé s'intéressent et s'interrogent à leur sujet.

En effet, nombreux sont les patients à demander un avis médical sur les cures par voie orale en oligoéléments. Nous tenterons alors d'apporter une réponse en étudiant méthodiquement l'efficacité de l'oligothérapie orale applicable en médecine générale.

La définition de l'oligothérapie orale n'est pas consensuelle. Il s'avère que certains minéraux, comme le magnésium, le calcium, peuvent faire partie de la gamme des principes actifs de cette thérapie.

Les doses d'éléments présents dans les produits d'oligothérapie, sont pondérables. Elles peuvent équivaloir à une ou plusieurs fois l'apport journalier recommandé, de l'ordre du micro au milligramme, selon l'élément. Parfois la différence entre substitution en oligoéléments et oligothérapie est floue [1]. Pour certains, l'oligothérapie consiste à administrer de faibles doses d'éléments, supérieures aux AJR sans dépasser la limite supérieure tolérable (limite toxique).

Pour des raisons méthodologiques et pour rendre ce travail le plus précis possible, nous avons donc choisi de nous focaliser sur les oligoéléments par définition.

Les oligoéléments dignes d'intérêt et peu connus ont été choisis comme objets d'étude. Nous n'avons donc pas retenu deux oligoéléments : le fer et l'iode, partant du principe que les connaissances à leur sujet (physiologie, pharmacologie, etc.) sont depuis longtemps bien intégrées. De même, les éléments dont l'utilisation est sujette à controverse (cobalt, fluor, aluminium, arsenic, etc.), ou ne possédant pas de pharmacopée propre (par exemple : le molybdène), n'ont pas fait parti de notre sélection. Nous avons également privilégié l'étude des éléments répondant à la définition

établie par le collège des enseignants de nutrition et l'AFSSA, afin de ne pas confondre oligoéléments et sels minéraux. [1,2]

Avant de présenter ce travail de recherche bibliographique, quelques notions générales sur les oligoéléments ont été introduites. Les définitions utiles et les principaux rôles dans l'organisme, des éléments objets d'étude, ont ainsi été exposés.

L'oligothérapie catalytique, reposant sur des solutions colloïdales d'éléments (oligoéléments, complexes élémentaires, minéraux), se réclame comme une thérapie à part entière (3). Nous l'avons présentée brièvement ci-après (Confère Introduction Partie II).

Il s'avère qu'un seul laboratoire en France (Labcatal), fabrique et commercialise les oligoéléments sous forme colloïdale. Ce laboratoire a été contacté, courant 2016, pour lui faire part de la réalisation de cette thèse. Par esprit d'impartialité, nous avons également contacté d'autres laboratoires concurrents (Granions, Bioligo, Catalyon), qui n'ont pas donné suite. Le laboratoire Labcatal s'est proposé de nous transmettre les originaux d'articles portant sur les oligoéléments en sa possession si nous le souhaitions.

Le risque de ce travail, était de se perdre dans la large gamme thérapeutique et le vaste champ d'application de l'oligothérapie. Pour obtenir une revue de la littérature cohérente et concise, l'élaboration de critères précis et restrictifs des articles étudiés fut nécessaire.

A première vue, l'oligothérapie semble être une méthode dont la réputation s'est construite sur la fonction « bio-catalytique » des oligoéléments. Cette thérapeutique pourrait-elle élargir l'arsenal thérapeutique du praticien généraliste ? Datant de plusieurs dizaines d'années, que nous disent alors les études quant à son efficacité et ses domaines d'application ?

L'objectif de ce travail a été d'évaluer l'efficacité d'oligoéléments utilisés par voie orale, via essais cliniques et méta-analyses, aux critères de jugement préférentiellement cliniques et mesurables, pour aboutir à une conclusion générale sur l'efficacité de l'oligothérapie orale. Nos recherches concerneront les éléments les plus couramment utilisés en oligothérapie orale: le chrome, le cuivre, le lithium, le manganèse, le sélénium, le zinc et les complexes élémentaires : cuivre-or-argent, manganèse-cobalt, manganèse-cuivre et zinc-nickel-cobalt.

I- Généralités sur la physiologie des oligoéléments

A- Définition des oligoéléments

Un oligo-élément est un élément chimique, de structure simple, sous forme d'ion métallique, présent en faible quantité dans l'organisme, appartenant à la catégorie des micronutriments. [4, 5,6]

Deux catégories d'oligoéléments se distinguent donc: les **oligoéléments essentiels** et les **oligoéléments non-essentiels**.

Au sens strict, un **oligoélément essentiel** est un élément inorganique, non synthétisable et **présent dans l'organisme en quantité inférieure à 1mg/kg de poids corporel** (inférieur à 0,001g/Kg), vital à son fonctionnement. Sa concentration est relativement constante dans les tissus et lors d'une carence, un défaut structural, fonctionnel peut subvenir et être prévenu ou corrigé par l'apport seul de l'oligoélément en cause. [2]

Cette définition quantitative et qualificative, les distingue donc des macronutriments. (Annexe 1 : teneur en éléments chimiques fréquemment retrouvés dans l'organisme humain)[2]

En oligothérapie, certains macroéléments ou minéraux (magnésium, calcium, potassium, phosphore) sont utilisés et parfois considérés comme des oligoéléments, malgré leur présence à plus d'1mg/kg dans l'organisme, créant des confusions. [3,7]

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments fait état de 9 à 10 oligoéléments essentiels : [1,8]

Le chrome, le cobalt, le cuivre, le fer, le fluor, l'iode, le lithium, le manganèse, le molybdène, le sélénium et le zinc.

L'AFSSA rejette le caractère « essentiel » de 6 oligoéléments, il s'agit : de l'arsenic, du bore, du lithium, du nickel, du silicium et du vanadium. [1,10]

En croisant les données de sources bibliographiques, peuvent être énumérés 16 oligoéléments dont 10 sont assurément essentiels à l'homme et 6 potentiellement essentiels. [1, 2, 4, 5, 9, 10, 11]

10 oligoéléments essentiels - Validés par la communauté scientifique sont:

Le chrome, le cobalt, le cuivre, le fer, le fluor, l'iode, le manganèse, le molybdène, le sélénium et le zinc.

Les 7 oligoéléments bénéfiques - Controversés sur leur potentiel essentiel sont:

L'arsenic, le bore, l'étain, le lithium, le nickel, le silicium et le vanadium.

B- Principaux rôles et mécanismes d'action des oligoéléments

1- Généralités

[2, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16]

- **Liaison métal-protéine** [2, 9, 10]

La liaison d'un oligoélément à une protéine est préférentiellement considérée comme une caractéristique fondamentale plutôt qu'une fonction.

L'absorption, le transport, la mise en réserve et la mise en fonction des oligoéléments dépendent des caractéristiques de leurs liaisons à une protéine. L'affinité et la force de liaison d'un oligoélément à une protéine détermineront son potentiel d'action.

Par exemple, les oligoéléments divalents se lient avec une grande affinité aux métallothionéines protéines de réserves de cations métalliques).

- **Cofacteur enzymatique** [2, 11, 12]

Les oligoéléments essentiels sont aussi définis comme des **catalyseurs biologiques** essentiels au métabolisme.

En se liant à une protéine-enzyme, l'oligoélément forme un complexe aussi appelé métallo-enzyme. L'oligoélément, ainsi lié, va alors modifier la structure initiale de l'enzyme, son activité et sa vitesse de réaction.

Ces couples oligoéléments-enzymes forment alors la grande famille des métallo-enzymes, dont, à titre d'exemple, 200 sont répertoriés chez le vivant uniquement pour l'atome de zinc.

Ces métallo-enzymes interviennent dans la plupart des chaînes de réaction de notre métabolisme : le métabolisme des glucides-lipides, le système immunitaire, le système hormonal, la croissance ostéo-articulaire, les processus de régénération tissulaire et le traitement des déchets.

- **Élément de structure d'une vitamine** [2, 3, 13]

L'oligoélément le plus représentatif de ce rôle est sans doute le cobalt.

Le cobalt est un composant de la vitamine B12 (appelée cobalamine), qui est l'unique source essentielle d'apport en cobalt. Dans ce cas, le cobalt n'a pas la fonction de cofacteur enzymatique, mais un rôle purement structural. [2]

Le rôle structural des oligoéléments se définit par leur propriété intrinsèque. Une fois intégrés dans une molécule ou une protéine, ils modifient la configuration bi- ou tridimensionnelle de ces dernières. Ils permettent donc l'adaptation spatiale de composants de nos tissus de soutien. Quant aux métallo-enzymes, ils agissent sur leurs fonctions propres, leurs activités, tant sur le plan qualitatif que quantitatif. [2,3]

Un exemple bien connu, est celui des protéines « doigt de zinc ». Ces protéines contiennent, dans leur structure, des parties organisées autour d'atomes de zinc, leur conférant une allure bien particulière en forme de doigt. Ces protéines ont entre-autres, la capacité d'interagir avec les brins d'ADN et d'ARN. [13]

- **Rôles dans le système immunitaire** [2, 3, 14]

Les oligoéléments interviennent au sein du système immunitaire, notamment comme cofacteurs enzymatiques et éléments structuraux de molécules agissant par exemple sur l'expression et la transformation des lymphocytes. Ils participent également à la lutte contre les radicaux libres oxygénés, comme cofacteurs enzymatiques des enzymes chargées de piéger et inactiver ces radicaux. En faisant un raccourci, certains oligoéléments sont dits « antioxydants » et « anti-inflammatoires ».

Les principaux oligoéléments impliqués dans ce rôle sont le cuivre, le fer, le sélénium et le zinc.

- **Rôles dans la synthèse hormonale** [2, 3, 11, 12]

La participation des oligoéléments au métabolisme hormonal se situe à différents niveaux de la chaîne de réaction d'émission-réception de signaux hormonaux. Par exemple, le zinc intervient comme cofacteur de la delta-5-réductase, permettant la transformation de la testostérone en

dihydrotestostérone, ou encore, l'iode est un composant de la triiodothyronine (T3) et Tétraiodothyronine (T4).

Les oligoéléments peuvent être essentiels à la fixation de l'hormone à son récepteur, par l'affinité de l'hormone à son récepteur, grâce à la force de liaison apportée par la présence d'oligoéléments, sous forme de cations divalents la plupart du temps.

Les oligoéléments du ligand-hormonal agissent sur l'activation ou l'inhibition du récepteur à l'hormone, influant directement sur la régulation du flux du signal hormonal.

- **Activité au niveau des membranes cellulaires** [2, 3, 15, 16]

La présence des oligoéléments dans le milieu intracellulaire et extracellulaire, sous forme de cations, anions, de différentes valences (-1, +1, +2, +3), influe sur les échanges ioniques inter-membranaires des cellules.

Ces échanges peuvent se faire par diffusion simple ou par des canaux ioniques. Par exemple le canal calcique peut être détourné de sa fonction de transfert intracellulaire du calcium par le manganèse.

Le transport passif d'éléments inorganiques est dépendant du flux ionique inter-membranaire, déterminé par les ions sodium et potassium (métaux alcalins) et les ions calcium et magnésium (métaux alcalino-terreux).

L'activité des protéines intra-membranaires, récepteurs et enzymes dépend entre autres, de la concentration en oligoéléments à proximité. Ainsi la variation de ces concentrations en oligoéléments impactera sur l'affinité d'un récepteur pour son ligand.

2- Rôles du chrome

Chrome 24 Cr 51,9961

Le chrome fut découvert en 1797 par Vauquelin, qui réussit à l'isoler dès 1798 (17). (Annexe 2 : Métabolisme des oligoéléments ; Annexe 3 : indications du bilan biologique)

Principaux rôles dans l'organisme : [12, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26] :

- **Chrome et système insulinique** [18,19]

Il est d'emblée important de signaler que les mécanismes précis d'action du chrome sur le système insulinique sont mal connus, voir inconnus sur certaines chaînes de réaction, notamment sur le fait que l'action de l'insuline serait améliorée par le chrome. Il persiste donc de nombreuses zones d'ombre et la notion d'hypothèse reste entière.

- **Action du chrome dans le secteur extracellulaire via le récepteur à l'insuline** [18, 19, 20]

Le Cr^{3+} (chrome trivalent) du secteur extracellulaire se lierait au récepteur à l'insuline, renforçant ainsi la liaison insuline-récepteur, augmentant le taux d'internalisation intracellulaire de l'insuline dans le milieu intracellulaire (Figure 1).

- **Action intracellulaire du chrome via la chromoduline** [18,19]

La chromoduline est une protéine présente dans le cytosol et le noyau cellulaire hépatique. Son précurseur l'apo-chromoduline, se lie à plusieurs éléments Cr. Saturée en chrome, elle forme alors une métalloprotéine, la chromoduline. Cette dernière se lie au récepteur à l'insuline et active la tyrosine kinase du récepteur permettant l'internalisation de l'insuline. (Figure 1)

Une augmentation de la concentration plasmatique d'insuline favoriserait l'influx de chrome transporté par la transferrine vers les cellules insulino-sensibles. Le chrome, relargué dans le cytosol, perd alors la saturation de l'apo-chromoduline, formant ainsi la chromoduline.

➤ **Action sur les cellules musculaires insulino-sensibles** [19, 20, 21, 22]

Le chrome permet indirectement d'augmenter la sensibilité des cellules musculaire à l'insuline, en participant aux cascades de phosphorylation et déphosphorylation via la tyrosine kinase du récepteur à l'insuline et du complexe IRS-1. La formation du complexe IRS-1 fait partie de la chaîne de transmission du message véhiculé par l'insuline jusqu'au noyau cellulaire [20, 21]. Ce complexe est d'ailleurs en cause chez les patients insulino-résistants présentant tous un déficit de synthèse en IRS-1. La supplémentation en chrome améliorerait ce statut déficitaire.

Une supplémentation en chrome potentialiserait aussi, dans les cellules du muscle strié, l'expression d'ARNm des récepteurs à l'insuline, de l'enzyme glycogène synthase, aboutissant à une meilleure absorption du glucose et de son métabolisme [20, 22].

Et en 2001, il a été découvert que le chrome jouerait un rôle dans la modulation de la sécrétion de TNF α , participant aux mécanismes d'insulino-résistance. Indirectement, le chrome inhibe la sécrétion de TNF α , permettant une meilleure sensibilité de la cellule à l'insuline [19].

- **Action sur la sécrétion de TNF α et effet antioxydant** [11, 19]

Précédemment, il a été noté que le chrome diminuerait la sécrétion de TNF α , améliorant ainsi la sensibilité des cellules à l'insuline. L'effet antioxydant du chrome Cr³⁺ n'a été démontré qu'in vivo chez le rat en 1998 et en 2001 chez l'homme uniquement sur des sujets diabétiques de type 2. Ce rôle est étayé par une action de blocage de la sécrétion de TNF α et de la peroxydation des lipides dans des cellules hépatiques en état de stress oxydatif induit par l'H₂O₂. [19]

Une étude réalisée en 2000, sur des patients diabétiques de type 2 supplémentés en chrome trivalent, pendant 6 mois, a démontré, un effet antioxydant du chrome. Les conclusions de cet essai clinique ont été similaires à celles d'une étude faite en 2004, sur des sujets sains [11].

- **Chrome et métabolisme des lipides** [23,24]

In vitro, il a été démontré qu'une exposition de cellules au chrome, abaissait la teneur en cholestérol de leur membrane plasmique (d'où une augmentation de la fluidité membranaire), amplifiait l'internalisation de l'insuline [23]. Cette propriété pourrait expliquer en partie l'augmentation de la sensibilité cellulaire à l'insuline par le chrome [24].

- **Chrome et métabolisme du fer** [20, 21]

Le Chrome Cr^{3+} présente des similarités avec le Fe^{3+} , les mettant en compétition lors de leur absorption et de leur transport par la transferrine. Il a été établi qu'une grande concentration de fer dans le lumen inhibe l'absorption du chrome. Par contre, en cas d'absence ou de faible concentration de fer, le chrome est d'avantage assimilé. Via ce phénomène de compétition lors du transport sérique, le chrome peut également diminuer les processus de stockage du fer, notamment dans le foie. L'homéostasie du fer et du chrome seraient alors étroitement liées.

Cependant peu d'études se sont portées à ce sujet. Si le chrome et le fer s'avèrent être si quasi-similaires pour notre organisme, créant des interférences dans leurs métabolismes, alors le chrome pourrait être considéré comme un agent pharmaceutique. Les conclusions de diverses études sur cet élément diffèrent, au point qu'une dite « supplémentation en chrome » deviendrait pour certains auteurs un traitement médicamenteux à part entière.

- **Autres rôles**

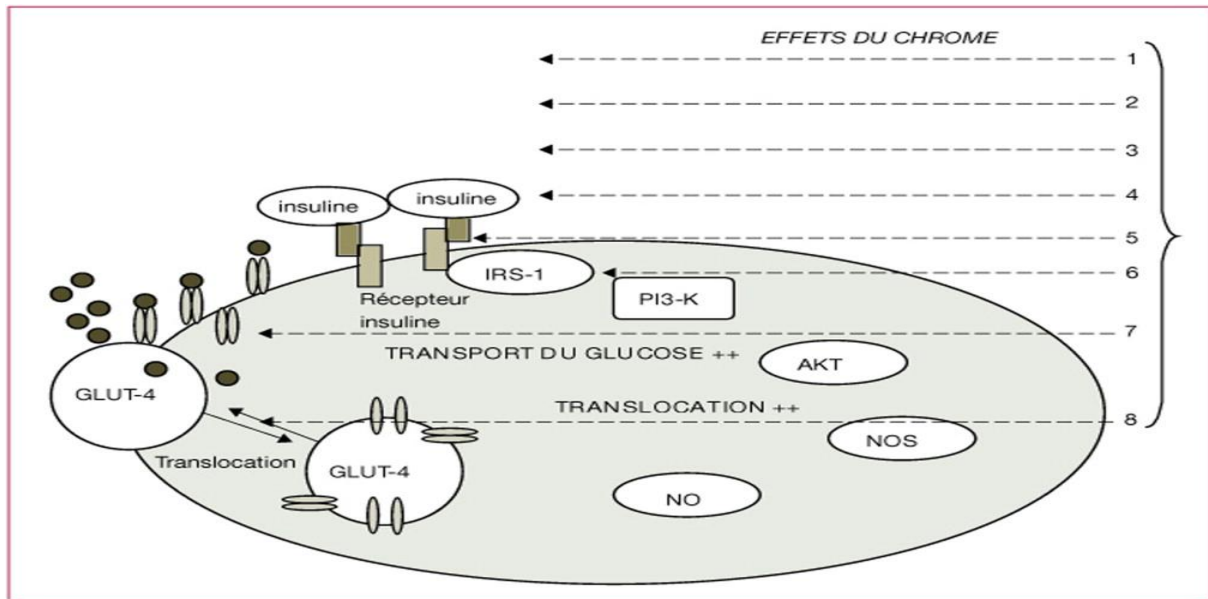
- **Chrome et ostéoporose**

Le chrome diminuerait l'excrétion urinaire de deux marqueurs témoins d'une activité ostéoporotique : le calcium urinaire et l'hydroxyproline urinaire.

Le chrome agirait également dans la stéroïdogénèse, en augmentant le taux de DHEA, maintenant la densité osseuse. [11]

- **Chrome et troubles cognitifs**

Une supplémentation en chrome améliorerait la qualité de vie, l'humeur et les signes fonctionnels de patients souffrant de syndrome dépressif atypique [25]. Le rôle du chrome sur les fonctions cognitives, notamment de la personne âgée, fait l'objet de plusieurs études [11, 26].



Légende : effets du chrome:

- | | |
|---|--|
| 1- Activation de la tyrosine kinase | 5- Phosphorylation des récepteurs à l'insuline |
| 2- Inhibition de l'IR phosphatase | 6- Phosphorylation de l'IRS-1 |
| 3- Potentialisation de la fixation de l'insuline | 7- Activation du transport du glucose |
| 4- Liaison de l'insuline à la sous-unité alpha de son récepteur | |

Figure 1: Rôle du chrome sur la signalisation de l'insuline d'une cellule insulino-sensible

3- Rôles du cobalt

Cobalt 27 Co 58,93319 -

Le cobalt est l'oligoélément essentiel le moins abondant de l'organisme humain [27] reconnu par l'AFSSA comme tel, uniquement par le fait qu'il soit un constituant de la vitamine B12, elle-même vitale à l'organisme humain (8). Il fut découvert en 1694 en par un chercheur suédois [28]. (Annexe 2 : Métabolisme des oligoéléments ; Annexe 3 : indications du bilan biologique)

Principaux rôles dans l'organisme : [11 ,27 ,28 ,29 ,30]

- **Cobalt et cobalamines** [11, 29]

Le cobalt se lie à différentes protéines et complexes formant un groupe de « cobalamines » : la cyanocobalamine (Cy-Co), l'hydroxycobalamine (H-Co), la méthylcobalamine (M-Co) et la 5-déoxyadénylcobalamine (5-DAC).

Etant un composant de la vitamine B12, il participe donc à l'hématopoïèse, par son action de catalyseur de la cobalamine [11].

Le cobalt est aussi un cofacteur enzymatique de la méthylmalonyl mutase (isomérase) et d'autres réductases, intervenant dans la synthèse d'ADN [29]. Il permet la synthèse d'acides aminés (thymidine, choline, méthionine) et de protéines. Par exemple, il intervient dans la conversion de l'homocystéine en méthionine. [11,29]

- **Cobalt et système nerveux sympathique**

Le cobalt organique participe à la régulation du système nerveux sympathique vasculaire et digestif. [11]

- **Cobalt et métabolisme des lipides**

En 2012, une équipe de chercheurs Kawakami T. et al. [30], a fait paraître les résultats d'une étude réalisée sur des souris obèses, montrant les différents effets du cobalt sur le métabolisme des lipides et de l'adipocyte. Une administration de cobalt chez des souris obèses, soumises à un régime riche en graisses, aurait démontré une augmentation de leptine, d'adiponectine, et du taux de HDL-cholestérol. Il a été également constaté une diminution du taux de triglycérides, d'LDL-cholestérol sanguin, ainsi qu'une normalisation des valeurs de la glycémie sanguine. Enfin, la taille des adipocytes, augmentée dans le contexte d'obésité, s'en retrouva réduite. [30]

4- Rôles du cuivre

Cuivre 29 Cu 63,546
--

Il semblerait que le cuivre ait été découvert dès l'antiquité [28]. Le cuivre fut isolé chimiquement en 1694, en Suède [17]. (Annexe 2 : Métabolisme des oligoéléments ; Annexe 3 : indications du bilan biologique)

Principaux rôles dans l'organisme : [10,31, 32, 33 ,34]

- **Co-facteur des réactions d'oxydo-réduction** [10,31, 32, 33]

Comme le fer, par son potentiel oxydatif, le cuivre participe à la production d' « oxygène réactif ». Les ROS (Reactive Oxygen Species) ont pour conséquences, la peroxydation des lipides transmembranaires dégradant les membranes plasmiques, l'oxydation de protéines (provoquant par exemple des cassures des brins d'ADN, d'ARN). Ces dégradations et oxydations favorisent le processus de vieillissement cellulaire, la survenue de cancers. De plus, le cuivre est un catalyseur de la SOD, participant à la lutte contre les radicaux libres. Il peut alors être considéré comme un anti-oxydant.

- **Cuivre et système immunitaire** [10,31, 32, 33]

L'action anti-inflammatoire du cuivre passe par un mécanisme d'inhibition de l'activité des prostaglandines et des leucotriènes. Il stimule également le système immunitaire lors d'infections virales ou bactériennes. Le cuivre est un co-facteur enzymatique des réactions d'oxydo-réduction, comme par exemple l'oxydation de l'acide ascorbique.

- **Cuivre et hématopoïèse** [10,31, 32, 33]

Le cuivre est un co-facteur de la céruloplasmine, transporteur du fer, permettant la délivrance du fer, constituant de l'hème.

- **Cuivre et système nerveux** [10,31, 32, 33]

Cofacteur de la tyrosine-hydrolase, et dopamine-hydrolase, il intervient comme stimulant de l'activité neuronale, avec une action sur la myéline. Le cuivre est également présent dans la glande pinéale, cofacteur d'ATPases spécifiques, régulant le cycle circadien, via la synthèse de mélatonine à partir du tryptophane.

- **Cuivre et métabolisme phosphocalcique** [10,31, 32, 33]

Le cuivre intervient dans la régulation du métabolisme phosphocalcique, via des réactions enzymatiques de la synthèse des hormones thyroïdiennes et de processus de minéralisation osseuse.

- **Cuivre et éléments de structure de tissus de soutien** [32, 33]

Le cuivre est également un cofacteur de la lysyl-oxydase, participant à la synthèse de collagène, d'élastine et de constituants matriciel, nécessaires aux tropismes et trophismes des tissus cartilagineux, osseux, vasculaires, pulmonaires et cutanés.

- **Cuivre et mélanine** [10,31, 32, 33]

Le cuivre participe à la synthèse de mélanine, constituant de la peau, et des yeux. (photoprotection).

- **Cofacteur de la gustine** [31, 32]
- **Homéostasie du cuivre et homéostasie du fer** [33, 34]

La céruloplasmine, contenant du cuivre, a aussi pour fonction enzymatique l'oxydation du fer, permettant ainsi son intégration à la transferrine.

L'excrétion du fer de l'entérocyte au plasma, se fait grâce à une protéine, l'héphaestine, située sur la membrane entéro-basale. L'héphaestine est une ferroxidase contenant du cuivre, oxydant le Fe^{2+} en Fe^{3+} . Aussi, un déficit en cuivre aura pour conséquence une diminution de la concentration en héphaestine et donc une diminution de l'absorption du fer. A l'inverse, une carence en cuivre risque d'augmenter la concentration intracellulaire du fer hépatocytaire. Par contre, une carence en fer favorisera la synthèse d'ATPase7A et donc le transport intra-cellulaire du cuivre et l'export du fer.

Intégré aux mitochondries, le cuivre participe à la synthèse de l'hème.

- **Homéostasie du cuivre et homéostasie du zinc** [34]

Le zinc agit comme cofacteur de la métallothionéine. Cette métalloprotéine, présente dans les entérocytes et les hépatocytes, stocke le cuivre dans le secteur intracellulaire, permettant de limiter la concentration de cuivre plasmatique. En bref, l'enzyme superoxyde dismutase contient à la fois du cuivre et du zinc.

5- Rôles du manganèse

Manganèse
25
Mn
54,938044

Le manganèse fut découvert et isolé aux alentours de 1774 par Gahn, Bergman et Sheele. Le caractère essentiel de cet oligoélément a été démontré dans un premier temps chez les végétaux, puis chez l'homme en 1946, par G. Bertrand [10,28]. (Annexe 2 : Métabolisme des oligoéléments ; Annexe 3 : indications du bilan biologique)

Principaux rôles dans l'organisme : [35,36]

- **Anti-histaminique** à part entière, agissant sur la production d'histamine mastocytaire. [35,36]
- **Action anti-oxydante** : anti-radicaux libres (captage des électrons libres) via la superoxyde dismutase mitochondriale (SOD-2). [35,36]

- Rôle dans le **système immunitaire** : il intervient dans la synthèse d'anticorps lymphocytaires. [35,36]
- Il participe à la production d'**énergie cellulaire** : Le Mn est un cofacteur de la pyruvate carboxylase, du cycle de Krebs, participant notamment à la néoglucogénèse, à la lipogénèse, et à la synthèse d'insuline. [35,36]
- Cofacteur de l'arginase hépatocytaire participant à la **formation de l'urée**. [35,36]
- Rôle dans le **métabolisme des glucides et des lipides**. [35,36]
- Il stimule la synthèse des **précurseurs du cholestérol** : via l'activation de la farnesyl-pyrophosphate-synthétase, de la mévalonate-kinase et/ou par stimulation des processus de lipolyse et de néoglucogénèse. [35,36]
- Diminution de la glycémie vasculaire, en favorisant la **synthèse et la sécrétion d'insuline**. [35,36]
- **Rôle dans le métabolisme neuronal et transmission des influx nerveux** : via l'activation de l'adényl-cyclase, et par son côté antagoniste calcique, le Mn permet la régulation de neurotransmetteurs, comme l'acétylcholine, et peut induire une diminution l'influx nerveux, et moduler le transit digestif par exemple. Au niveau du cerveau, le manganèse est indispensable au métabolisme hippocampique. Le manganèse intra-mitochondriale impacte sur la croissance et la différenciation des neurones du système nerveux central. [35,36]
- **Rôle dans le métabolisme osseux et cartilagineux** : par la co-activation de la glycosyl-transférase, de la phosphatase alcaline, participant à la l'ostéogénèse et chondrogénèse. [35,36]
- **Rôle dans la fertilité**, via la mévalonate-kinase, enzyme du cycle de production d'hormones stéroïdiennes. [35,36]
- **Rôle dans la régulation du transit** : comme modulateur du système nerveux sympathique. [35,36]
- **Co-activateur de l'ARN-polymérase** : participant entre autres à la synthèse d'hémoglobine, d'acides nucléiques et autres protéines. [35,36]
- Cofacteur enzymatique permettant la production de prothrombine intervenant dans la **phase primaire de l'hémostase**. [35,36]

6- Rôles du sélénium

Sélénium 34 Se 78,96

Le sélénium a été découvert en 1817, par le chimiste Jöns Jacob Berzelius et son collaborateur Johan Gottlieb Gahn [28]. (Annexe 2 : Métabolisme des oligoéléments)

Principaux rôles du sélénium dans l'organisme : [37, 38, 39, 40, 41]

- **Protecteur du système cardio-vasculaire.** Par exemple, il régule la tension artérielle, limite la formation de plaque athéromateuse par une action anti-agrégante plaquettaire.
- **Lutte contre le vieillissement cellulaire,** en particulier au sein du tissu cutané. La Sélénium-cystéine a un effet anti-UVA et anti-UVB cutané, luttant contre le photovieillissement cutané.
- **Diminue les facteurs de risques de survenue de cancers,** notamment par une action anti-radriculaire et immuno-régulatrice.
- **Optimise les processus immunitaires** enclenchés par certaines pathologies virales (VIH) et lutte contre la survenue de pathologies auto-immunes thyroïdiennes, stimulant la prolifération des lymphocytes T et lymphocytes Natural Killer. Une concentration optimale de sélénium limite les complications sévères lors d'états infectieux patents, comme les chocs septiques.
- Intervient dans la **synthèse de thyroxine**, précurseur des hormones thyroïdiennes.
- Intervient dans le métabolisme cérébral. Un lien a été établi entre une carence en sélénium, la maladie de Parkinson et des troubles cognitifs.
- Participe à la **spermatogénèse**, tant sur le plan quantitatif et qualitatif des spermatozoïdes, chez l'homme.
- **Protecteur, chélateur de métaux toxiques** pour l'organisme, comme le cadmium, le plomb, le mercure et bien d'autres.
- Il semblerait que le sélénium ait une action dite « protectrice » contre les poussées arthritiques, ou bien de sclérose en plaque.

7- Rôles du zinc

Zinc 30 Zn 65,38(2)

Le médecin suisse Paracelse (1463-1541) fut un des premiers scientifiques européens à parler de cet oligoélément [28] (Annexe 2 : Métabolisme des

oligoéléments) Le zinc est aussi l'élément trace le plus abondant de notre alimentation et le 2^{ème} oligoélément le plus abondant des organismes vivants.

Principaux rôles du zinc dans l'organisme : [10, 32, 33, 36, 42, 43, 44]

- Permet la **synthèse de nombreuses hormones** : prostaglandines, insuline, hormones de croissance, prolactine, testostérone, thymuline, gustine, etc.
- Participe aux **métabolismes des lipides et des glucides** via une action sur la synthèse d'hormones (insuline).
- Indirectement, favorise la **croissance**, via les hormones de croissance, la croissance cellulaire, la multiplication et la mort cellulaire, incluant les processus de cicatrisation.
- Intervient dans les processus de **maturation sexuelle et de reproduction**, via le métabolisme des androgènes. Une action « anti-androgène » est conférée au zinc, notamment au niveau cutané.
- S'inclut au fonctionnement du **système immunitaire**, des **réactions inflammatoires** et de la protection contre les radicaux libres.
- Prend part à **l'expression, la transcription du génome**, à la synthèse protéique et à la signalisation intracellulaire.
- Dans le **système nerveux central**, le zinc est présent dans les vésicules synaptiques. Il intervient notamment dans le métabolisme hypothalamique et hypophysaire. Le zinc synaptique modulerait les signaux inter-neuronaux. A été constaté qu'une carence en Zn a pour conséquence cérébrale, une diminution du nombre de neurones et du volume global cérébral. Un déficit hippocampique en zinc augmenterait le seuil épileptique, induisant une maladie épileptique.
- Participe à la **gustation**, via la gustine (avec le cuivre).
- Indirectement favorise la bonne **vision**. Le zinc est nécessaire au métabolisme de la **vitamine A**, à la synthèse de RBP (Rétinol Binding Proteine) et comme catalyseur de la rétinol-déshydrogénase.

II- L'Oligothérapie Catalytique

Toute une médecine se réclame de l'oligothérapie catalytique dont un processus diagnostique et thérapeutique. Cette thérapie s'inscrit principalement dans la prise en charge de maladies fonctionnelles.

L'histoire de l'oligothérapie commence avec le chimiste français Gabriel Bertrand (1867-1962), considéré comme le précurseur de cette thérapie [46]. Il inventa et définit le terme « oligoélément » en 1884, après avoir réussi à démontrer la présence d'éléments chimiques, métalliques dans différents organismes vivants, dix ans auparavant. Puis, en 1942, G. Bertrand établit une première méthodologie d'étude de différentes diathèses qui aboutira à l'oligothérapie catalytique. [11]

La paternité de cette médecine catalytique est attribuée au docteur Jacques Ménétrier (1908-1986) qui publia en 1932, un ouvrage sur les grands principes de l'oligothérapie catalytique en s'appuyant sur le travail de G. Bertrand. [46]

La méthodologie diagnostique de l'oligothérapie catalytique est totalement empirique et repose un principe de diathèse (syndrome réactionnel). Ainsi, le diagnostic d'un syndrome réactionnel dominant chez un patient, permettrait l'introduction d'un traitement de base (de fond), afin de limiter et prévenir l'apparition de symptômes fonctionnels en lien avec la diathèse dont souffre le patient. (Annexe 4: définitions et traitements de base des 5 diathèses en oligothérapie catalytique)

Le principe de la thérapie catalytique est l'utilisation sous forme de solution colloïdale d'éléments chimiques dont des sels minéraux et des oligoéléments. Le principe actif de chaque solution colloïdale peut être soit un seul oligoélément ou un sel minéral, ou bien un complexe élémentaire fait de deux ou trois oligoéléments [3]. (Annexe 5 : Liste exhaustive des différents éléments en solution colloïdale utilisés en oligothérapie catalytique)

De nos jours, l'auteur de référence en matière d'oligothérapie catalytique, est le docteur André Dupouy, qui reprend les travaux du docteur Ménétrier. [3]

En France, un seul laboratoire produit et commercialise des solutions colloïdale faite d'oligoéléments ou de sels minéraux, il s'agit du laboratoire Labcatal. [7]

Jacques MENETRIER (1908-1986)	
	<p>Docteur Jacques Ménétrier (1908-1986), médecin français. Reprenant les travaux de Gabriel Bertrand et J.U. Sutter, il élabore une nouvelle thérapie utilisant les oligoéléments : l'oligothérapie catalytique.</p> <p>En 1942, il établit la méthodologie et les principes de l'oligothérapie, selon l'étude des diathèses.</p> <p>Une conférence organisée par la fondation Alexis Carrel, cette même année, regroupant une équipe de médecins et biologistes, dont il fait partie, expose l'utilisation des minéraux en médecine humaine. Cette équipe pose alors les premières bases de la médecine dite fonctionnelle. [46]</p>

MATERIEL ET METHODE

Cette revue de la littérature a été entreprise selon la réglementation extraite du manuel Cochrane et les recommandations de l'HAS. [47, 48]

I- Méthode de sélection des études

A- Types d'études sélectionnées

Les différentes études sélectionnées pour étayer l'efficacité de chaque oligoélément étaient des **essais cliniques contrôlés, randomisés, en double-aveugle ou des méta-analyses d'essais contrôlés.**

B- Populations étudiées

L'oligothérapie s'adresse à l'ensemble de la population générale, enfants, adultes, femmes et hommes. Nous avons donc choisi d'élargir les critères de sélection de la population étudiée, en étant peu restrictif. La population devait répondre aux critères d'inclusion et d'exclusion définis ci-après.

Population étudiée :

- Enfants dès l'âge de 12 mois
- Adultes
- D'origine caucasienne
- Présentant une pathologie médicale bénigne commune, fréquente dans la population générale, qu'un médecin généraliste peut être amené à prendre en charge
- Population possiblement hospitalisée en service de médecine adulte

Les caractéristiques de la population, telles que le sexe, la taille, le poids ont été prises en compte à l'analyse des résultats de chaque étude. Aussi, les études concernant des pathologies chirurgicales, rares, ou relevant d'une prise en charge ultra-spécialisée, n'ont pas été retenues.

C- Types de schémas thérapeutiques étudiés

Le protocole thérapeutique de prédilection devait comporter une composante, telle que : un oligoélément simple ou un complexe élémentaire, en intention de traiter, par voie orale, sous forme galénique : comprimé ou gélule, ou en solution colloïdale.

Le protocole thérapeutique pouvait faire usage d'une association de deux complexes élémentaires. Néanmoins, ont été privilégiés les protocoles utilisant un élément ou un seul complexe, dans la mesure du possible.

Les protocoles thérapeutiques comprenant une association à un ou plusieurs compléments alimentaires (vitamines, acides aminés, macroéléments), ou un ou plusieurs traitements

allopathiques, n'ont pas fait partie de la sélection d'études pour répondre au questionnaire sur l'efficacité thérapeutique de l'oligothérapie orale.

Schémas des protocoles thérapeutiques étudiés :

- 1 composante dans l'intervention : **1 oligoélément simple ou 1 complexe** : schéma de privilégié
- 2 composantes dans l'intervention : **2 complexes élémentaires**

Oligoéléments simples :

- **Bismuth / Chrome / Cuivre / Lithium / Manganèse / Sélénium / Zinc**

Complexes élémentaires :

- **Cuivre-or-argent / Manganèse-cobalt / Manganèse-cuivre / Zinc-cuivre / Zinc-nickel-cobalt**

D- Résultats mesurés

- Pour chaque étude, les résultats mesurés portaient sur :
 - l'évaluation de l'efficacité du traitement ou du protocole soumis à l'étude
 - selon le ou les critères de jugement principaux, répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion exposés ci-dessous,
 - en tenant compte de la significativité des résultats.
- Critères d'inclusion :
 - Protocole thérapeutique : administration par voie orale, d'un traitement élémentaire à une composante : un oligoélément ou un complexe élémentaire. En seconde intention, le protocole pouvait être à deux composantes : deux complexes élémentaires (Confère : partie I- C.)
 - Population étudiée : adultes de tous âges, ou enfants dès l'âge de 12 mois, caucasiens.
 - Suivi en ambulatoire. Patients possiblement hospitalisés en service de médecine adulte.
 - Situation pathologique à laquelle est soumis le protocole thérapeutique : un paramètre clinique mesurable issu d'une pathologie médicale, unique, bénigne, fréquente dans la population générale.
 - Critères de jugement principaux: évaluation de l'efficacité du protocole thérapeutique d'oligothérapie orale sur la prévention, le pronostic ou le degré de sévérité d'un ou plusieurs paramètres cliniques, sujets d'étude.
 - Types d'études sélectionnées : essais contrôlés, randomisés, en double aveugle ; méta-analyses (ou en seconde intention : essais thérapeutiques) ; en français ou en anglais.
 - Année de parution des études de 1980 à 2016 inclus.

- Critères d'exclusion :
 - Voies thérapeutiques différentes de la voie per os.
 - Inclusion d'oligoéléments exclus de la recherche initiale, dans le protocole thérapeutique, tels que : le fer, le fluor et l'iode.
 - Enfants et adultes hospitalisés en service de médecine spécialisée, ou de chirurgie.
 - Population non caucasienne.
 - Pathologies dites « chirurgicales », ou relevant d'une prise en charge ultra-spécialisée (pathologies néonatales, maladies génétiques rares, etc.).

II- Stratégie de recherche bibliographique

A- Mots clés et équations de recherche

L'ensemble des équations de recherche ont été testées sur différents type de moteurs de recherche. (Annexes 6 et 7)

Les mots clés sont tous issus du thésaurus du MeSH. [49]

- Les oligoéléments éléments et complexes objets de notre travail étaient les suivants:
 - Les oligoéléments simples : **le bismuth / le chrome / le cuivre / le lithium / le manganèse / le sélénium / le zinc**
 - Les complexes élémentaires : **cuivre-or-argent / manganèse-cobalt / manganèse-cuivre / zinc-cuivre / zinc-nickel-cobalt.**
- Chaque oligoélément (Tableau 1) et complexe, traduit en anglais, a été soumis en parallèle, à 1 ou 3 équations de recherche, en fonction du résultat de la recherche et de la sélection sur titre. (Annexe 6 : détails des équations de recherche et annexe 7 : Flowchart par élément ou complexe)
- Mots clés traduits en anglais, utilisés pour cibler la recherche sur les oligoéléments et complexes :
 - Bismuth / chrome (chromium)/ cuivre (copper)/ lithium / manganèse (manganese)/ selenium (selenium) / zinc (Tableau 1)
 - Cuivre-or-argent (copper-gold-silver) / manganese-cobalt (manganese-cobalt)/ manganese-cuivre (manganese-copper) / zinc-nickel-cobalt
- Mots clés utilisés pour limiter les recherches aux essais cliniques contrôlés, randomisés traduit en anglais: (équations 1 et 3)
 - Essai contrôlé randomisé = controlled – randomized trial
 - Humains = Humans
- Mots clés utilisés pour cibler la recherche sur un seul produit issu d'un oligoélément et sur un champ d'application précis:

Le choix de cibler la recherche dans un seul champ d'application (une pathologie, un symptôme), a été effectué lorsque la somme des résultats des recherches focalisées sur un même principe actif était vaste (équation 2).

Le choix de ce champ, a été fait soit par mise en évidence de ce dernier lors de notre première recherche et/ou selon l'indication de l'oligoélément à AMM extrait du Vidal. (Vidal, 2016)

- Les dates de parution : Les articles devaient être antérieurs au 31/12/2016.

Tableau 1: Mots clés utilisés pour les équations de recherche des oligoéléments simples

MOTS CLES UTILISES DANS LES EQUATIONS DE RECHERCHE DES OLIGOELEMENTS SIMPLES		
ELEMENT	TYPE DE PRODUIT - MOLECULE	CHAMP D'APPLICATION UNIQUE
Bismuth (Bismuth)	Bismuth colloïdal (Bismuth colloid) – Subcitra de Bismuth colloïdal (Bismuth colloid subcitra)	Infection (AMM)
Cuivre (Chromium)	Picolinate de Chrome (Chromium picolinate)	Poids (Weight body)
Cuivre (Copper)	Cuivre (Cooper)	Arthrose (Osteoarthritis, arthritis)(AMM)
Lithium (Lithium)	Gluconate de Lithium (Lithium gluconate)	Anxiété – Angoisse (Anxiety, anguish) (AMM)
Manganèse (Manganese)	Gluconate de Manganese (Gluconate Manganese)	Allergie (Allergia) (AMM)
Sélénium (Selenium)	Sélénium colloïdal (Selenium colloid)	Muscle – Crampe musculaire – Myalgie (Muscle - muscle cramp - myalgia) (AMM)
Zinc (Zinc)	Gluconate de zinc (Zinc gluconate)	Acné (Acnee, AMM)

A- Bases consultées

La recherche des études a été effectuée sur les bases de données suivantes :

- PubMed
- Cochrane Library
- Embase
- Web of Science

Des articles entiers, complets, en version papier, via une donation de la part du **Laboratoire Labcatal**, ont été intégrés aux équations de recherche.

III- Collecte des données et analyse

A- Stratégie de sélection des études

La dernière recherche a été réalisée le **02 janvier 2017**.

Le choix des articles s'est fait :

- Par année de parution : jusqu'au 31 décembre 2016.

- Par lecture en direct des titres. Le critère de jugement de chaque étude fut l'objet d'une première présélection. Le champ d'application de l'étude devait correspondre à nos critères d'inclusion et d'exclusion (efficacité évaluée sur un paramètre clinique, mesurable, issu d'une pathologie médicale, bénigne, courante).
- Puis par lecture directe des résumés.
- Enfin, nous avons classé les études en fonction du protocole et du champ d'application pour sélectionner le domaine le plus cohérent avec notre sujet.

B- Extraction des données

Un exemplaire complet de chaque article retenu a été récupéré.

L'analyse de chaque article à ECR, a été effectuée selon une grille d'analyse de lecture d'articles scientifiques, basée sur la méthodologie de l'ANAES (Annexes 8). L'analyse de méta-analyse s'est faite selon les recommandations de L'ANAES (Annexe 9). [48]

- A été extrait de chaque essai clinique, les données suivantes : (Annexe 8)
 - Le titre, les auteurs, la revue et l'année de publication
 - Le pays
 - La durée de l'étude
 - Les caractéristiques de la population étudiée : effectif, âge, sexe, les critères d'inclusion et d'exclusion
 - Le protocole thérapeutique dont le principe actif
 - Le ou les critères de jugement principaux et secondaires
 - Le protocole de randomisation
 - Les résultats : l'efficacité significative ou non, selon le(s) critère(s) de jugement
 - Les biais
 - La présence de conflit d'intérêt
- De méta-analyse a été extrait : (Annexe 9)
 - Le titre, les auteurs, la revue et l'année de publication
 - Le pays
 - L'année de parution
 - Les objectifs de la revue de synthèse : questions – hypothèses auxquelles les auteurs tentent de répondre.
 - Les critères de jugement principaux
 - Le champ d'étude (population, pathologie)
 - Les sources de données
 - Les critères d'inclusion et d'exclusion à l'analyse
 - Le mode de sélection des articles (année, pays, type d'étude...)
 - La méthode d'analyse : modalités de réalisation de l'analyse de la littérature et de la synthèse des résultats.

C- Evaluation des études

L'évaluation des études recueillies s'est faite selon des critères d'efficacité et de qualité, décrits comme il suit.

- Critères d'efficacité

Le choix des critères de jugements principaux des études devaient respecter le sujet de cette thèse, à savoir, l'évaluation de l'efficacité d'oligoéléments par voie orale sur un paramètre clinique, entrant dans le cadre d'une pathologie médicale, bénigne, relevant de la médecine générale.

Les critères de jugements secondaires sélectionnés pouvaient concerner des bilans biologiques courants, selon la pathologie concernée, et/ou la qualité de vie de la population, ou bien l'évolution de signes fonctionnels (douleurs, qualité du sommeil, asthénie, etc.), ou l'évaluation des effets indésirables du traitement.

- Critères de qualité

Chaque étude sélectionnée (essais cliniques et méta-analyses) a fait l'objet d'une évaluation des différents biais, selon le protocole de la Cochrane Collaboration's. (48) (Annexes 8 et 9)

Pratiquement tous les biais ont été analysés, excepté le biais de Berkson.

- Les biais analysés et commentés pour chaque étude, étaient les suivants :

- Biais de sélection : séquence de randomisation, dont le biais d'allocation : distribution du traitement ou du placebo.
- Biais de performance : « aveugle » des patients et de l'équipe de recherche.
- Biais d'attribution : intention de traiter de l'étude.
- Biais de déclaration : méthodologie de recueil de données
- Autres biais : biais d'échantillonnage, d'information, de mesure, stratification
- Conflit d'intérêt : test d'un traitement commercial, laboratoire pharmaceutique instigateur de l'étude.
- Biais de publication : réservé aux méta-analyses : publications d'essais aux résultats positifs, privilégiés.

RESULTATS

I- Description des études

A- Résultats de la recherche

A l'issu de la sélection, **12 études** extraites de 9 articles, ont été incluses, 7 en français et 2 en anglais.

Nous n'avons pas trouvé d'ECR portant sur l'efficacité orale du bismuth, du manganèse ou du sélénium, selon nos critères sélectifs du protocole thérapeutique. Les complexes manganèse-cobalt et manganèse-cuivre n'ont pas été étudiés seuls dans un protocole thérapeutique d'ECR.

La recherche a été positive pour :

- 4 sur 8 des oligoéléments simples : **Chrome / cuivre / lithium / zinc**
- 2 sur 5 des complexes élémentaires : **Cuivre-or-argent / zinc-nickel-cobalt**
- 2 protocoles thérapeutiques d'association élémentaires ont fait l'objet d'études, retenues : **Cuivre-or-argent + manganèse-cuivre / manganèse-cobalt + magnésium**

Tous confondus, les domaines pathologiques concernés par un traitement oligo-élémentaire, extraits de notre sélection bibliographique, ont été les suivants : (Annexe 10)

- Gonarthrose fémoro-tibiale (Cu) [51]
- Anxiété mineure de l'adulte (Li) [52]
- Acné inflammatoire de l'adulte (Zn) [53, 54]
- Asthénie fonctionnelle de la personne âgée (Cu-Au-Ag) [55]
- Spasmophilie et colopathie fonctionnelle de l'adulte (Mn-Co + Mg) [56]
- Infections récidivantes de la sphère ORL de l'enfant (Mn-Cu + Cu-Au-Ag)[57]
- Perte de poids chez l'adulte (Cr) [50], en surcharge pondérale (Zi-Ni-Co)[58]

En détail, nous avons inclus :

- **1 méta-analyse** [50]
- **11 essais contrôlés randomisés en double aveugle** [51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58]

L'effectif, des essais cliniques, était variable en taille, de 43 à 168 patients, avec une majorité de faible effectif. La méta-analyse a inclus 10 essais contrôlés randomisés en double-aveugle (N=601) [50]. Au total, nous comptons un effectif global de **1704 patients**, pour 12 protocoles thérapeutiques d'oligothérapie orale. (Annexe 10 : tableau résumé des études).

La méta-analyse et 10 sur 11 ECR, ont été menés sur des adultes, dont la moyenne d'âge variait d'une étude à une autre, allant de 18 à 96 ans. Une seule étude concernait des enfants, de 12 mois à 7 ans [57].

Tous essais cliniques ont été menés par une équipe française. La méta-analyse a été réalisée par une équipe anglaise [50].

La durée de suivi des études allait d'1 à 6 mois.

Résultat de la sélection des études: 9 articles (12 études) (Annexe 10)

- 0 ECR sur le bismuth seul.
- **1 méta-analyse** portant sur le **chrome**, évaluant l'effet du picolinate de chrome sur la réduction pondérale chez l'adulte [50].
- **1 essai contrôlé randomisé en double aveugle**, sur le **cuivre** versus placebo, au sujet de patients souffrants de gonarthrose fémoro-tibiale [51].
- **1 essai contrôlé randomisé en double aveugle**, étudiant l'intérêt du **lithium**, versus placebo dans le traitement de l'anxiété mineure de l'adulte [52].

- 0 ECR portant sur le manganèse seul.
- 0 ECR portant sur le sélénium seul.
- **2 essais contrôlés randomisés en double-aveugle**, portant sur le **zinc**, dans le traitement de l'acné inflammatoire de l'adulte, versus tétracycline [53] et versus minocycline [54].
- **1 article pour 3 essais cliniques contrôlés randomisés en double-aveugle** sur le **cuivre-or-argent** : traitement de l'asthénie fonctionnelle du sujet âgé [55].
- 0 ECR portant sur le manganèse-cobalt seul. **1 essai contrôlé randomisé en double aveugle**, sur le **manganèse-cobalt** associé au **magnésium**, versus placebo, dans la prise en charge de la spasmophilie de patients atteints de colopathie fonctionnelle [56].
- 0 ECR sur le manganèse-cuivre seul. Un essai thérapeutique existait sur le Mn-Cu dans le traitement des pharyngites chroniques chez l'adulte [59].
- **1 essai contrôlé randomisé en double aveugle**, sur le **cuivre-or-argent** versus placebo, associé au **manganèse-cuivre**, dans la prévention d'infections ORL récidivantes chez l'enfant [57].
- **1 article de 2 essais cliniques randomisés en double aveugle**, au sujet du **Zinc-Nickel-Cobalt** versus placebo et son efficacité sur la perte de poids de patients en surcharge pondérale soumis à un régime amaigrissant [58].

B- Risques de biais dans les études incluses

Un résumé des caractéristiques et de l'analyse des biais, a été effectué pour chaque étude et synthétisé dans les tableaux ci-dessous (Tableaux 2 à 15). Nous pouvons d'emblée annoncer qu'un biais cognitif est toujours possible, inhérent à notre analyse et interprétation des études.

▪ Risque de biais de sélection – Séquence de randomisation et allocation :

Le protocole de randomisation était satisfaisant pour 2 études [54, 57].

6 études n'ont pas donné de précision sur leur méthode de randomisation, engendrant un risque de biais incertain [51, 52, 53, 55, 56, 58].

7 sur 8 ECRDA, ont donné suffisamment d'informations sur le protocole d'allocation pour qu'il soit satisfaisant. Le manque de précision concernant l'allocation concerne une étude [52].

▪ Risque de biais de performance - l'aveugle :

8 études ont été menées en double-aveugle, mais sans préciser qui était en aveugle [51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58], d'où un risque de biais de performance incertain.

▪ Biais d'attribution : Toutes les études incluses étaient en intention de traiter.

- Biais de déclaration : Le risque de ce type de biais était élevé pour 4 ECR [52, 55] et incertain pour 5 ECR dont le critère de jugement principal était un signe fonctionnel [51, 52, 56, 57, 58].
- Autre biais : Un biais de sélection supplémentaire, de risque incertain, a été constaté sur deux études [52, 58], un biais d'analyse sur une étude [52] et un biais d'information dans une étude [55].
- Biais de publication : de risque incertain pour la méta-analyse, aux vues des résultats positifs de la plus part des études, de leurs petits échantillonnages.
- Aucune étude n'a déclaré l'absence de conflits d'intérêt.

Description et grille de lecture par étude :

- Chrome - Pittler et al. 2003 [50]: tableau 2
- Cuivre - Richard-Micelli C et al. 2000 [51]: tableau 3
- Lithium - Vandeput Y et al. 1990 [52]: tableau 4
- Zinc - Revuz J et al. 1990 [53] ; Dreno B et al., 2001 [54]: tableaux 5 et 6
- Cuivre-or-argent - Nguyen-Duc et al. 1988 [55]: tableaux 7, 8 et 9
- Cuivre-or-argent + Manganèse-cuivre - Wayoff M et al. 1988 [57]: tableau 10
- Manganèse-cobalt + Magnésium - Planche D et al. 1987 [56]: tableaux 11
- Zinc-nickel-cobalt - Bernheim et al. 1984 [58]: tableaux 12 et 13

Tableau 2: **Chrome - Pittler MH et al. 2003** [50]

Titre étude : Chromium picolinate for reducing body weight. Meta-analysis of randomized trials			
Auteurs : Pittler MH., Stevinson D., Ernst E.			
<u>Pays</u> : Angleterre		<u>Années d'étude</u> : 2002	
<u>Type d'étude</u> : Méta-analyse d'essais contrôlés randomisés en double-aveugle		<u>Nombre d'études incluses</u> : 10 essais <u>Nombre de patients</u> : 601	
<u>Objectifs de la revue de synthèse</u>	Clairement exposé	Evaluer l'efficacité du picolinate de chrome sur la réduction du poids corporel	
GRILL DE LECTURE			
Méthodologie de la revue			
<u>Procédure de sélection</u>	<u>Description des sources de données</u>	Clairement établie	PubMed, Embase, Cochrane, Amed, Ciscom
<u>Biais de sélection</u>	<u>Moteurs de la sélection</u>	Précisés	Recherches et sélection des études, effectuées indépendamment du comité de lecture critique, par deux examinateurs (MHP, CS)
	<u>Description des critères d'inclusion et d'exclusion</u>	Pertinents et clairement exposés	<u>Inclusion</u> : essais contrôlés randomisés, en double-aveugle, contre placebo, d'une monothérapie de picolinate de chrome, de 188 à 1000 µg/jour, portant sur le changement de poids corporel des patients inclus. Datation : avant janvier 2002. <u>Exclusion</u> : Prise concomitante de picolinate de chrome avec toute autre médication, régime diététique ou exercice physique.
	<u>Biais de sélection</u>	Risque incertain	Le détail des caractéristiques dont l'âge, des patients n'a pas été précisé.
	<u>Etudes non publiées</u>	Incluses dans la recherche	Les études publiées et non publiées ont été prises en compte dans la recherche et la sélection des études
Méthode d'analyse			
<u>Modalités de la lecture critique</u>	Exposées	Comité de 9 experts, outils méthodologiques précisés, grilles de lectures, concertations. Critère principal d'évaluation : variation du poids corporel entre le groupe « picolinate de chrome » et le groupe « placebo »	
<u>Méthode utilisée pour la synthèse des résultats</u>	Exposée	Logiciels: Scoring System of Jadad, Revue Man 4.1, Update Software Ltd, Oxford UK . Test du X ²	
Résultats			
<u>Description des résultats</u>	Totalement	Explicites et détaillés	
<u>Commentaires de la validité des études</u>	Totalement	L'évaluation de la validité des études a été faite selon l'échelle de Jadad, considérant la randomisation, l'aveuglement et les retraits. Deux évaluateurs ont évalué de manière indépendante la validité et résolu tout désaccord au cours de la discussion.	
<u>Conclusions de sources fiables et citées</u>	Totalement	Citées et référencées	
Applicabilité clinique			

Réponse pratique à la question posée	Totalement	Clairement exprimée et cohérente avec l'analyse des études incluses
Conflits d'intérêt	Risque élevé	Complementary Medicine, Peninsula Medical School, University of Exeter and Plymouth, Exeter, UK; and Department of Exercise and Health Sciences, University of Bristol, Bristol, UK.
Biais de publication	Risque incertain	Peu de résultats négatifs des études sélectionnées, petits effectifs des études, inclusion de moins de 20 études
Commentaires	<p>La question de l'examen était claire en termes de conception, d'intervention et de résultats de l'étude. Les critères d'inclusion relatifs aux participants n'ont pas été précisés, de plus, les caractéristiques des participants aux études incluses variaient considérablement. Plusieurs sources pertinentes ont été recherchées, les termes de recherche ont été énoncés et des tentatives ont été faites pour localiser des études non publiées. Deux examinateurs ont choisi indépendamment les études, évalué la validité et extrait les données, afin de réduire le potentiel de biais et d'erreurs. Seuls les ECR en double insu ont été inclus et la validité a été évaluée selon les critères établis. Certaines informations pertinentes sur les études incluses ont été tabulées.</p> <p>Les données ont été combinées dans une méta-analyse et l'hétérogénéité statistique a été évaluée. Compte tenu des différences entre les populations étudiées (inclusion d'athlètes, d'étudiants, d'hommes en bonne santé et de personnes en surpoids), une méta-analyse n'est peut-être pas la méthode d'analyse la plus adaptée. Aussi, il aurait été peut-être plus approprié de limiter l'examen aux populations en surpoids, plus représentatives de la population cible pour toute intervention de réduction de poids. Une analyse de sensibilité a été effectuée en ré-analysant les données après avoir exclu le plus grand ECR. Les auteurs ont précisé que les résultats n'étaient pas robustes compte tenu de l'influence considérable d'un ECR. De plus, ils ont déclaré que les résultats avaient une importance clinique douteuse.</p> <p>NB : Les auteurs n'indiquent aucune incidence sur la pratique ou la poursuite de la recherche.</p>	

Tableau 3: Cuivre - Richard-Miceli C et al. 2000 [51]

Titre étude : Evaluation du cuivre dans le traitement symptomatique de la gonarthrose			
Auteurs : C. Richard-Miceli, B. Mazières, M. Dougoados			
Pays : France		Année de parution : 2000 (faute d'année d'étude)	Durée de suivi : 4 mois
Type d'étude : Essai contrôlé randomisé en double-aveugle		Nombre de patients : 212	
Population étudiée		Patients adultes de 65 ans en moyenne d'âge (+/- 7,2), de 61 à 91 kg, atteints de gonarthrose fémoro-tibiale de stade II ou III, uni ou bilatérale.	
Intervention (n=83)		3 ampoules de Granion® de cuivre (0.9 mg/jour), en 3 prises, tous les jours, pendant 4 mois (120 jours)	
Contrôle (n=85)		placebo	
Critère de jugement	Principaux	Evaluation de la douleur à l'effort (EVA)	
	Secondaires	Evaluation de la douleur au repos, mesure de l'indice algofonctionnel de Lequesne, estimation quantitative d'épargne potentielle en AINS et antalgiques. Surveillance des effets indésirables.	
ETUDE DES BIAIS			
<u>Biais de sélection</u>	Séquence de randomisation	Risque incertain	Outil de randomisation non précisé. Stratification de la population après randomisation.
	Allocation	Risque bas	Différence d'1,19% entre les 2 groupes ($n_{\text{cuivre}}=83$, $n_{\text{placebo}}=85$)
<u>Biais de performance</u>		Risque bas à incertain	Double-aveugle, mentionné sans préciser si les intervenants étaient en aveugle
<u>Biais d'attribution</u>	Analyse en ITT ou per-protocole	Risque élevé	Analyse per-protocole ($N_{\text{exploité}}=168/N_{\text{randomisé}}=212$)
	Perdues de vue	oui	1 perdu de vue et 21 sorties en cours d'essai
<u>Biais de déclaration</u>		Risque incertain	Protocole standardisé détaillé (EVA), mais erreurs de jugement possibles inhérentes à l'évaluation d'un signe fonctionnel
<u>Conflits d'intérêt</u>		Risque élevé	Centre de polymorphisme Humain-Paris, CHU Rangueil-Toulouse, CHU Cochin-Paris

Tableau 4: Lithium - Vandeput Y et al. 1990 [52]

Titre étude : L'efficacité du Lithium Oligosol®. Un essai contrôlé démontre l'efficacité du Lithium Oligosol® dans le traitement de l'anxiété mineure et ses manifestations.			
Auteurs : Y.Vandeput, P. Bernheim, J. Leyris			
<u>Pays</u> : France, Belgique		<u>Années d'étude</u> : non précisée	<u>Année de publication</u> : 1990
			<u>Durée de suivi</u> : 3 mois
<u>Type d'étude</u> : essai multicentrique, contrôlés randomisés, en double-aveugle			<u>Nombre de patients</u> : 48
<u>Population étudiée</u> (N=48)		Adultes présentant des troubles fonctionnels et des manifestations somatiques de l'anxiété (inclusion), au score compris entre 5 et 20 sur l'échelle de Hamilton, non traités par des traitements allopathiques ciblés : bêta-bloquants, neuroleptiques, anti-histaminiques, barbituriques et/ ou de l'homéopathie (exclusion). Les patients nécessitant des doses pondérables de lithium, ou la reprise d'un traitement anxiolytique non pas été retenus (exclusion). N=48, 35 femmes, 13 hommes, de 22 à 63 ans (40 ans en moyenne).	
<u>Intervention</u> (n= ?)		Lithium Oligosol® : 3 prises par jour (1 prise le matin à jeun, 2 prises le soir au coucher), pendant 3 mois	
<u>Contrôle</u> (n= ?)		Placebo	
<u>Critère de jugement</u>	Principaux	Observations de l'évolution du score à l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton à J1, 1 mois, 2 mois et 3 mois de traitement et du score à l'échelle d'auto-évaluation de l'anxiété établie par le patient	
	Secondaires	Tolérance et effets indésirables du traitement	
ETUDE DES BIAIS			
<u>Biais de sélection</u>	Séquence de randomisation	Risque incertain	Pas de stratification plus élaborée, notamment en fonction du score de l'échelle de Hamilton. Outil statistique de randomisation non rapporté
	Allocation	Risque incertain	Nombre de patient dans les 2 groupes non rapportés par les auteurs
<u>Biais de performance</u>		Risque incertain	Double-aveugle. Pas plus de précision, notamment si les intervenants sont en aveugle.
<u>Biais d'attribution</u>	Analyse en ITT ou per-protocole	Risque élevé	Analyse per-protocole. Différence de 9 patients entre le recrutement et l'analyse. 5 décrétaient une inefficacité de traitement (4 dans le groupe placebo, 1 dans le groupe lithium), 4 autres sans raisons mentionnées.
	Perdues de vue	Non	0
<u>Biais de déclaration</u>		Risque élevé	Echelle d'autoévaluation de l'anxiété, non référencée Pas de vérification possible des résultats sans connaître l'allocation précise
<u>Autres biais</u>		Biais de sélection : Risque élevé Biais d'analyse, de stratification : risque élevé Construction de l'article : non protocolaire	Biais de mesure d'un trouble fonctionnel, à l'inclusion : erreur diagnostique et/ou du degré de sévérité de l'anxiété et des ses manifestations. Malgré l'utilisation d'échelle standardisée, la part subjective de toute réponse peut-être source d'erreur (oubli, tendance à exagérer, à sous-évaluer une information, un symptôme, etc.) Ni analyse, ni résultats selon une stratification (ex : selon le sexe) L'article ne répond pas aux critères de rédaction « IMMRD ». La partie « Résultats » n'est pas présente. Seuls 2 tableaux et une courbe sont présents.
<u>Conflits d'intérêt</u>		Risque incertain	Pas de précision sur la direction de l'étude et les qualificatifs des membres de l'équipe de recherche

Tableau 5: Zinc - Revuz J et al. 1990 [53]

Titre étude : Efficacité du gluconate de zinc dans le traitement de l'acné inflammatoire			
Auteurs : Revuz J., Amblard P., Dreno B., Lorette G., Ortonne J.P., Puissant A.			
Pays : France		Année d'étude : non précisée	Année de parution : 1990
		Durée de suivi : 3 mois	
Type d'étude : essai multicentrique contrôlé randomisé en double-aveugle		Nombre de patients : 56 patients	
Population étudiée (N=56)		Adultes d'âge moyen de 21,8 ans (N=56 ; F=29 ; H=27), souffrant d'acné inflammatoire. Critères d'inclusion et d'exclusion : minimum de 15 pustules, ou papules, moins de 10 nodules ou kystes sur l'ensemble du corps. Absence de traitement local depuis 15 jours et de traitement per os depuis 1 mois. Absence de prises de traitements oraux dans les 6 mois, tels que : isorétinoïde, pénicillamine, cyclines, œstrogènes, anti-androgènes, pansements gastriques, anti-inflammatoires, captopril, corticoïdes, de sels de fer et de magnésium.	
Intervention (n=29)		200 mg de Gluconate de Zinc par jour (soit 30 mg de zinc métal), per os, le soir avant le repas pendant 3 mois.	
Contrôle (n=27)		100 mg de Tétracycline per os, avant le repas du soir, tous les jours, pendant 3 mois.	
Critère de jugement	Principaux	Evaluation de l'efficacité du traitement selon la diminution du nombre de papules – pustules, à J0, J30, J60 et J90.	
	Secondaires	Avis du médecin sur l'efficacité du traitement à l'issue de l'étude (critère de jugement « accessoire ») Surveillance clinique et biologique des effets secondaires : consultations à J0, J30, J60, J90 et bilans biologiques à J0 et J90.	
ETUDE DES BIAIS			
<u>Biais de sélection</u>	Séquence de randomisation	Risque incertain	Méthode, outil statistique, de génération des séquences de randomisation non précisés. Stratification des séquences exposées par ailleurs.
	Allocation	Risque bas	N=56, n « groupe Zinc » = 29, n « groupe tétracycline » = 27
<u>Biais de performance</u>		Risque incertain	Double aveugle. Pas de précisions sur qui est en aveugle, intervenants, participants.
<u>Biais d'attribution</u>	Analyse en ITT ou per-protocole	Risque bas	Analyse en ITT. Outils statistiques d'analyse mentionnés : test du chi 2 et t de Student. Nombre de patients de l'analyse équivalent au nombre de patients entrés dans l'étude.
	Perdus de vue	Non	0
<u>Biais de déclaration</u>		Risque incertain	Critère de jugement accessoire : « avis du médecin » : méthode de recueil d'information non précisée.
<u>Conflits d'intérêt</u>		Risque élevé	Publication réalisée à l'initiative des Laboratoires Labcatal

Tableau 6: Zinc - Dreno B et al. 2001 [54]

Titre étude : Multicentred Randomized Comparative Double-Blind Controlled Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Zinc Gluconate versus Minocycline Hydrochloride in the Treatment of Inflammatory Acne Vulgaris			
Auteurs : Dreno B., Moyse D., Alirezai M., Amblard P., Auffret N., Beylot C., Bodokh I., Chivot M., Daniel F., Humbert P., Meynadier J., Poli F.			
Pays : France		Années d'étude : septembre 1997 à avril 1998 Année de parution : 2001	Durée de suivi : 3 mois
Type d'étude : essai contrôlé randomisé en double-aveugle		Nombre de patients : 332 patients	
Population étudiée (N=332)		Patients âgés de plus de 12 ans, de moyenne d'âge de 19 ans, atteints d'acné vulgaire inflammatoire. <u>Critères d'inclusion</u> : minimum de 20 lésions d'acné sur le visage (papules-pustules), exempts de nodules ou de kystes. <u>Critères d'exclusion</u> : traitement local dans les 2 semaines précédentes (acide rétinoïque, peroxyde de benzoyle, acide azélaïque), traitements oraux dans le mois précédent (tétracycline, cyprotérone, sels de zinc) et dans les 2 mois précédents (iode, bromine, corticoïdes, lithium, vitamine B12)	
Intervention (n=163)		30 mg de zinc métal sous forme de gluconate de zinc (Rubozinc®), per os, tous les jours pendant 3 mois	
Contrôle (n=169)		100 mg de Minocycline hydrochloride, per os, par jour, pendant 3 mois	
Critère de jugement	Principaux	Pourcentage d'efficacité clinique en fin d'étude, à J90, selon l'évaluation du nombre de papules et de pustules à J0, J30, J60 et J90	
	Secondaires	Nombre de comédons du visage, ouverts ou fermés à J30, J60 et J90 Surveillance des effets secondaires des deux traitements	
ETUDE DES BIAIS			
<u>Biais de sélection</u>	Séquence de randomisation	Risque bas	Outil statistique d'élaboration des séquences de randomisation précisé. Diagramme d'éligibilité établi selon différents critères dont l'âge, le sexe.
	Allocation	Risque bas	Différence de 6 entre les 2 groupes, $n^{zinc}=163$, $n^{minocycline}=169$
<u>Biais de performance</u>		Risque bas à incertain	Double-aveugle, sans préciser qui est en aveugle.
<u>Biais d'attribution</u>	Analyse en ITT ou per-protocole	Risque élevé	Analyse per-protocole, 332 patients randomisés, 318 analysés ($n^{zinc}=157$, $n^{minocycline}=161$)
	Perdus de vue	Non	Pas de perdus de vus mais 44 sorties d'essai, 20 dans le groupe zinc et 24 dans le groupe minocycline
<u>Biais de déclaration</u>		Risque bas	Outils et méthode de recueil de données référencés
<u>Conflits d'intérêt</u>		Risque élevé	Départements de dermatologie du CHU Nantes, de l'Hôpital Saint-Eloi de Montpellier, du CHRU Albert-Michallon de Grenoble, de la Fondation Rotschild de Paris, de l'Hôpital du Haut-Levêque de Bordeaux, du Centre Médical Municipal de Burgos à Suresnes, de l'Hôpital saint-Joseph de Paris, de l'Hôpital Saint-Jacques de Besançon, de l'Hôpital Henri-Mondor de Créteil

Tableau 7: Cuivre-or-argent – Essai 1 - Nguyen-Duc et al. 1988 [55]

Titre étude : Cuivre-or-argent Oligosol® dans le traitement de l'asthénie fonctionnelle du sujet âgé et du convalescent : Résultats de trois essais cliniques en faveur d'un traitement de deux mois.			
PREMIER ESSAI			
Auteurs : Nguyen-Duc, Daieff N			
Pays : France	Années d'étude : Non précisée	Année de publication : 1988	Durée du traitement : 2 mois
Type d'étude	essais contrôlé randomisé en double aveugle		Nombre de patients : 29
Population étudiée	1 ^{ère} étude : patients adultes hospitalisés en long séjour gériatrique de l'hôpital Casanova à Saint-Denis, âgés de 61 à 98 ans. Tous souffraient d'une asthénie fonctionnelle. Critères d'inclusion: la fatigue musculaire, une altération de la volonté et un besoin de stimulation.		
Intervention (n=15)	Cuivre-or-argent: 2 mesures de 2 ml de produit, à jeun, par voie sublinguale, tous les matins, durant 2 mois		
Contrôle (n=14)	Placebo		
Critère de jugement	Principaux	Evaluation du degré d'asthénie fonctionnelle selon 7 critères (fatigue musculaire, volonté, état général, besoin de stimulation, qualité du sommeil, présentation générale du patient, insatisfaction des loisirs)	
	Secondaires	Surveillance de la tolérance et des effets indésirables du traitement	
ETUDE DES BIAIS			
<u>Biais de sélection</u>	Séquence de randomisation	Risque incertain	Tirage au sort, sans plus de précision
	Allocation	Risque bas	Différence d'1 individu entre les 2 groupes
<u>Biais de performance</u>		Risque bas	Double-aveugle, sans préciser qui était en aveugle, intervenants, participants
<u>Biais d'attribution</u>	Analyse en ITT ou per-protocole	Risque bas	Analyse en ITT. Tests statistiques utilisés : test du Chi et « t » de Student
	Perdus de vue	Non	0
<u>Biais de déclaration</u>		Risque élevé	Tous les détails sur l'évaluation des critères de jugement ne sont pas rapportés
<u>Conflits d'intérêt</u>		Risque élevé	Direction des essais cliniques, laboratoire Labcatal, Montrouge. Hôpital René-Muret, Servan.

Tableau 8: Cuivre-or-argent - Essai 2 - Nguyen-Duc et al. 1988 [55]

Titre étude : Cuivre-or-argent Oligosol® dans le traitement de l'asthénie fonctionnelle du sujet âgé et du convalescent : Résultats de trois essais cliniques en faveur d'un traitement de deux mois.			
DEUXIEME ESSAI			
Auteurs : Nguyen-Duc, Daieff N			
<u>Pays</u> : France		<u>Année d'étude</u> : non précisée	<u>Année de publication</u> : 1988
		<u>Durée du traitement</u> : 1 mois	
<u>Type d'étude</u> : essai contrôlé randomisé en double aveugle		<u>Nombre de patients</u> : 50	
<u>Population étudiée</u>		Patients adultes hospitalisés en unité de gériatrie, âgés de 67 à 98 ans (sexes non précisés), souffrant d'une asthénie fonctionnelle. Critères d'inclusion: fatigue musculaire, altération de la volonté et besoin de stimulation.	
<u>Intervention (n=25)</u>		Adultes de sexe indifférencié, moyenne d'âge non renseignée Cuivre-or-argent: 2 mesures de 2 ml de produit, à jeun, par voie sublinguale, tous les matins, durant 1 mois	
<u>Contrôle (n=24)</u>		Adultes de sexe indifférencié, moyenne d'âge non renseignée Placebo	
<u>Critère de jugement</u>	Principaux	Evaluation du degré d'asthénie fonctionnelle selon 7 critères (fatigue musculaire, volonté, état général, besoin de stimulation, qualité du sommeil, présentation générale du patient, insatisfaction des loisirs)	
	Secondaires	Surveillance de la tolérance et des effets indésirables du traitement	
ETUDE DES BIAIS			
<u>Biais de sélection</u>	Séquence de randomisation	Risque incertain	Tirage au sort, sans outil statistique mentionné
	Allocation	Risque bas	Différence d'1 individu entre les 2 groupes
<u>Biais de performance</u>		Risque bas	Double-aveugle, sans préciser qui était en aveugle : participants, intervenants.
<u>Biais d'attribution</u>	Analyse en ITT ou per-protocole	Risque élevé	Analyse per-protocole (N _{randomisé} =50, N _{exploité} =49)
	Perdus de vue	Risque incertain	Information non transmise
<u>Biais de déclaration</u>		Risque élevé	Détails sur l'évaluation des critères de jugement non mentionnés
<u>Conflits d'intérêt</u>		Risque élevé	Direction des essais cliniques, laboratoire Labcatal, Montrouge. Hôpital René-Muret, Servan.

Tableau 9: **Cuivre-or-argent - Essai 3 - Nguyen-Duc et al. 1988** [55]

Titre étude : Cuivre-or-argent Oligosol® dans le traitement de l'asthénie fonctionnelle du sujet âgé et du convalescent : Résultats de trois essais cliniques en faveur d'un traitement de deux mois.			
TROISIEME ESSAI			
Auteurs : Nguyen-Duc, Daieff N			
<u>Pays</u> : France		<u>Année d'étude</u> : non précisé <u>Année de publication</u> : 1988	
		<u>Durée du traitement</u> : 1 mois	
<u>Type d'étude</u> : essai contrôlé randomisé en double aveugle		<u>Nombre de patients</u> : 50	
<u>Population étudiée</u>		Patients adultes hospitalisés dans un centre de traitement et de rééducation respiratoire de l'insuffisance respiratoire et cardio-respiratoire, âgés de 42 à 90 ans (sexes non précisés). Tous convalescents d'épisodes bronchiques ou pulmonaires, souffrant d'asthénie fonctionnelle. Moyenne d'âge non renseignée. Critères d'inclusion : fatigue musculaire, altération de la volonté et besoin de stimulation.	
<u>Intervention (n=22)</u>		Cuivre-or-argent: 2 mesures de 2 ml de produit, à jeun, par voie sublinguale, tous les matins, durant 1 mois	
<u>Contrôle (n=21)</u>		Placebo	
<u>Critère de jugement</u>	Principaux	Evaluation du degré d'asthénie fonctionnelle selon 7 critères (fatigue musculaire, volonté, état général, besoin de stimulation, qualité du sommeil, présentation générale du patient, insatisfaction des loisirs)	
	Secondaires	Surveillance de la tolérance et des effets indésirables du traitement	
ETUDE DES BIAIS			
<u>Biais de sélection</u>	Séquence de randomisation	Risque incertain	Tirage au sort sans préciser l'outil méthodologique, statistique
	Allocation	Risque bas	Différence d'1 individu entre les 2 groupes
<u>Biais de performance</u>		Risque bas	Double-aveugle, sans savoir qui était en aveugle : participants, intervenants
<u>Biais d'attribution</u>	Analyse en ITT ou per-protocole	Risque bas	Analyse en ITT, données et résultats manquants sur 7 patients
	Perdus de vue	Risque incertain	Information non transmise
<u>Biais de déclaration</u>		Risque élevé	Détails sur l'évaluation des critères de jugement non mentionnés
<u>Conflits d'intérêt</u>		Risque élevé	Direction des essais cliniques, laboratoire Labcatal, Montrouge. Hôpital René-Muret, Servan.

Tableau 10: **Cuivre-or-argent + Manganèse-cuivre - Wayoff M et al. 1988** [57]

Titre étude : Cuivre-Or-Argent Oligosol associé au Manganèse-Cuivre Oligosol dans la prévention des infections ORL récidivantes Etude comparative contre placebo			
Auteurs : M. Wayoff, N. Daïeff			
Pays : France		Années de l'étude : septembre 1986 à mai 1987	Durée de suivi : 6 mois
Type d'étude : Essai multicentrique contrôlé randomisé en double-aveugle		Nombre de patients : 114	
Population étudiée N=108		Etude de 2 populations en parallèle, atteintes d'infections ORL récidivantes : enfants de 12 mois à 3 ans et enfants de 3 à 7 ans, avec pour antécédents : 4 épisodes avérés d'infections de la sphère ORL l'année précédent leur inclusion	
Intervention (n=56)		Premier mois : 1 prise le matin de cuivre-or-argent + 1 prise le matin de manganèse-cuivre, tous les jours, 1 mois Deuxième, quatrième, sixième mois : 1 prise le matin de manganèse-cuivre, tous les jours sur 1 mois, en discontinu : 2 ^{ème} , 4 ^{ème} et 6 ^{ème} mois. Pas de traitement le 3 ^{ème} et 4 ^{ème} mois.	
Contrôle (n=52)		Placebo	
Critère de jugement	Principaux	Fréquence des épisodes infectieux de la sphère ORL sur la période de 6 mois de l'essai, évaluée à 3 mois et 6 mois	
	Secondaires	Nature, caractère de gravité, nombre de traitements antibiotiques éventuels, annotés par un parent, pour chaque infection	
ETUDE DES BIAIS			
<u>Biais de sélection</u>	Séquence de randomisation	Risque bas	Protocole de randomisation précis
	Allocation	Risque bas	Différence de 4 entre les 2 groupes (N=108 ; n ^{verum} =56 ; n ^{placebo} =52)
<u>Biais de performance</u>		Risque bas	Double-aveugle, sans préciser qui était en aveugle : participants, intervenants.
<u>Biais d'attribution</u>	Analyse en ITT ou per-protocole	Risque élevé	Analyse per-protocole, sur 114 dossiers à l'inclusion, 108 analysés
	Perdus de vue	Oui	5 perdus de vue
<u>Biais de déclaration</u>		Risque incertain	Pas de protocole standardisé de recueil de données (carnet de suivi, tenus par les parents et les médecins)
<u>Conflits d'intérêt</u>		Risque élevé	Clinique ORL, Hôpital Central, CHU Nancy. Direction des essais cliniques, Laboratoire Labcatal.

Tableau 11: Manganèse-Cobalt + magnésium - Planche D et al. 1987 [56]

Titre étude : Essai clinique contrôlé d'une association Manganèse-cobalt Oligosol et magnésium Oligosol dans les manifestations cliniques, biologiques et électromyographiques de la spasmophilie observées au cours de la colopathie fonctionnelle			
Auteurs : Planche D., Daieff N., Salducci J.			
Pays : France		Années d'étude : Non mentionnées Année de parution : 1987	Durée de suivi : 2 mois
Type d'étude : Essai contrôlé randomisé en double-aveugle		Nombre de patients : 41 patients	
Population étudiée (N=41)	Adultes souffrant d'une colopathie fonctionnelle, dont l'étiologie organique a été exclue par examens cliniques, radiologiques et endoscopiques. Ages non précisés. <u>Critères d'inclusion cliniques</u> : douleurs abdominales avec ou sans météorisme, troubles du transit (si présents, pouvaient être traités selon les habitudes du service). Tous devaient présenter 3 signes de dystonie neuro-végétative et un signe de Chvostek positif. L'EMG devait corroborer une colopathie fonctionnelle. Ages des patients non précisés.		
Intervention (n= 14)	Magnésium Oligosol® et Manganèse-cobalt Oligosol® : une prise de chaque, le matin à jeun et une prise de chaque en fin d'après-midi. 10 à 15 minutes ont été respectées entre la prise de chacun des produits.		
Contrôle (n= 16)	Placebo		
Critère de jugement	Principaux	Evaluation de l'efficacité du magnésium et manganèse-cobalt sur les critères cliniques électriques et biologiques à J0 et J60, tels que: <u>Critère clinique</u> : Appréciation globale de la modification de la symptomatologie entre J0 et J60. Psychique : l'anxiété, l'hyperémotivité, l'irritabilité – Somatiques : l'asthénie, les palpitations, l'essoufflement, les douleurs abdominales, les douleurs musculaires, le globus hystericus, les acroparesthésies-Signes critiques : signe de Chvostek et signe de Lust. <u>Critères biologiques</u> : calcémie, magnésémie sérique, magnésium intraérythrocytaire. <u>Critères électromyographiques</u> : mesure des signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire du 1 ^{er} muscle interosseux dorsal, abducteur du pouce.	
	Secondaire	Calcémie et magnésémie à J0 et J60	
ETUDE DES BIAIS			
<u>Biais de sélection</u>	Séquence de randomisation	Risque incertain	Tirage au sort effectué mais sans préciser selon quelle procédure.
	Allocation	Risque bas	Pas de différence significative entre les deux groupes (OR=2)
<u>Biais de performance</u>		Risque bas	Double aveugle, sans précision sur qui était en aveugle : participants, intervenants
<u>Biais d'attribution</u>	Analyse en ITT ou per-protocole	Risque élevé	Analyse per-protocole : 41 patients inclus, 30 analysés, 7 perdus de vue, 4 ayant commis une erreur de protocole. Outils statistiques mentionnés et référencés (test X ² et t Student)
	Perdus de vue	Risque élevé	7 Perdus de vue, non inclus dans l'analyse
<u>Biais de déclaration</u>		Risque incertain	Evaluation subjective de troubles fonctionnels cliniques pouvant être source d'erreur de quantification, de confusion, ou autre.
<u>Autres biais</u>		<u>Biais d'analyse</u> : Risque élevé	Cotation peu précise du jugement global exprimé en fin d'essai tel que : <u>Critères cliniques</u> : 0 = inchangé, + = amélioration partielle, ++ = amélioration très nette. <u>Critères électriques</u> : 0 = inchangé, + = atténuation, ++ = signes disparus. <u>Critères biologiques</u> : - = aggravation, 0 = inchangé, + = amélioration partielle, ++ = normalisation.
<u>Conflits d'intérêt</u>		Risque élevé	Planche D, chef des travaux, biologiste des Hôpitaux. Service d'exploration fonctionnelle du système nerveux. Hôpital de la Conception, 144 rue Saint Pierre 13385 Marseille Cedex 4. Daieff N., directeur des Essais Cliniques. Laboratoire Labcatal – 7 rue Roger Salengro 92120 Montrouge. Salducci J.,

		Professeur des Universités, Médecin des Hôpitaux de Marseille. Service d'Hépatogastro-entérologie. Hôpital Nord. Chemin des Bourrelly 13326 Marseille Cedex 3.
--	--	--

Tableau 12: Zinc-nickel-cobalt - Essai 1 - Berheim P et al. 1984 [58]

Titre étude : Zinc-nickel-cobalt Oligosol dans le traitement des surcharges pondérales – Première étude			
ESSAI n°1			
Auteurs : P. Bernheim, S. Sirot			
Pays : France		Années d'étude : 1984	Durée du traitement : 6 mois
Type d'étude : Essai contrôlé randomisé en double-aveugle		Nombre de patients : 130	
Population étudiée	Sujets adultes en surcharge pondérale (moyenne d'excédent de poids = 14% (10-20%) du poids idéal) liée exclusivement à de mauvaises habitudes alimentaires (inclusion), non secondaire à un trouble endocrinien ou métabolique (exclusion) : N=130 ; 29 hommes ; 101 femmes - Moyenne d'âge de 35 ans		
Intervention (n=65)	3 ampoules de zinc-nickel-cobalt par jour, pendant 6 mois		
Contrôle (n=65)	Placebo		
Critère de jugement	Principaux	Suivi du poids sur 4 consultations : 1 ^{er} , 3 ^{ème} et 6 ^{ème} mois	
	Secondaires	Tolérance et effets indésirables du traitement	
ETUDE DES BIAIS			
Biais de sélection	Séquence de randomisation	Risque incertain	Outil statistique- méthodologie de randomisation non rapporté
	Allocation	Risque bas	Répartition équivalente en nombre
Biais de performance		Risque bas	Double-aveugle, sans préciser qui était en aveugle
Biais d'attribution	Analyse en ITT ou per-protocole	Risque élevé	Type d'analyse non renseignée. 9 patients sortis de l'étude avant la fin (Nrandomisé = 130 ; Nexploité=121)
	Perdues de vue	Risque incertain	Informations non rapportées
Biais de déclaration		Risque Incertain	Méthodologie de recueil de donnée, au début et pendant l'étude non précisée, notamment sur la mesure du poids
Autres biais		Risque élevé	Biais d'échantillonnage (patients inclus par deux médecins libéraux) Comparaison des 2 groupes sur la répartition des sexes sur les 2 groupes non comparable - Biais de mesure du poids
Conflits d'intérêt		Risque élevé	Département des essais cliniques, Laboratoire Labcatal, Montrouge

Tableau 13: Zinc-nickel-cobalt - Essai 2 - Berheim P et al. 1984 [58]

Titre étude : Zinc-nickel-cobalt Oligosol dans le traitement des surcharges pondérales			
ESSAI n°2			
Auteurs : P. Bernheim, S. Sirot			
Pays : France		Années d'étude : 1984	Durée du traitement : 3 mois
Type d'étude : Essai contrôlé randomisé en double-aveugle		Nombre de patients : 48	
Population étudiée (N=48)	Sujets adultes atteints d'obésité (moyenne d'excédent de poids = 25%(20-30%) du poids idéal) liée exclusivement à de mauvaises habitudes alimentaires, non secondaire à un trouble endocrinien, tous soumis à un régime hypocalorique de 1200 calories par jour. Age moyen= 35 ans (19-57 ans) (N=48 ; F=37 ; H=11)		
Intervention (n=24)	3 ampoules de zinc-nickel-cobalt par jour, pendant 3 mois		
Contrôle (n=24)	Placebo		
Critère de jugement	Principaux	Evaluation du poids sur 4 consultations : J0, 1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} mois	
	Secondaires	Tolérance et effets indésirables du traitement	
ETUDE DES BIAIS			
<u>Biais de sélection</u>	Séquence de randomisation	Risque incertain	Pas de stratification initiale par poids, taille, IMC, – Outil statistique- méthodologie de randomisation non rapporté
	Allocation	Risque bas	Répartition équivalente en nombre
<u>Biais de performance</u>		Risque bas	Double-aveugle, sans préciser qui était en aveugle
<u>Biais d'attribution</u>	Analyse en ITT ou per-protocole	Risque élevé	Informations non transmises sur l'analyse statistique. 5 patients du groupe placebo sortis avant la fin de l'essai. (N _{randomisé} =48 ; N _{exploité} =43)
	Perdus de vue	Risque incertain	Informations non transmises
<u>Biais de déclaration</u>		Risque incertain	Méthodologie de recueil de donnée, au début et pendant l'étude non précisée, notamment sur la mesure du poids.
<u>Conflits d'intérêt</u>		Risque élevé	Département des essais cliniques, Laboratoire Labcatal, Montrouge

II- Efficacité des oligoéléments retenus

1- Le Bismuth -Résultats

Aucun essai clinique contrôlé n'évaluait le bismuth, seul ou en association élémentaire, selon nos critères de sélection.

2- Le Chrome - Résultats

Une méta-analyse a fait l'objet de notre revue de la littérature, évaluant l'efficacité du picolinate de chrome sur la perte de poids corporelle chez l'adulte [50].

Initialement, 17 ECR ont été randomisés (967 patients), dont 10 ECR (601 patients) ont fourni suffisamment d'informations. Les scores de validité interne des études allaient de 2 à 4 sur une échelle de 5. Les doses de PCr allaient de 188 à 1000 μ g par jour, pendant 6 à 14 semaines. L'ensemble des participants étaient de statut pondéral très différent (adultes sains, athlètes, obèses), avec un IMC variant de 28,4 à 33,2. Le critère de jugement principal était le changement moyen du poids corporel par rapport au poids initial d'entrée dans l'essai. Des critères secondaires ont été également relevés : la variation de masse corporelle maigre et le pourcentage de tissu adipeux, ainsi que les effets néfastes du PCr.

Cette méta-analyse, rapporte une réduction du poids corporel des patients traités par picolinate de chrome, significative et légèrement supérieure à ceux recevant un placebo. La moyenne des différences pondérales était de -1,1 kg (IC= 95%, -1,8 à -0,4 kg), pour 489 patients.

Les analyses de sensibilité, dans cette méta-analyse, ont rapporté que les résultats n'étaient robustes, après exclusion d'un essai, représentant 58% de l'effet global. Alors, après l'exclusion de cet essai, la variation de poids entre le picolinate de chrome et le placebo n'était plus statistiquement significative, telle que -0,9 kg (IC=95% ; -0,2 à 0,2), pour 335 patients.

De plus, la méta-analyse n'a pas mis en évidence de différence significative quant à la masse corporelle entre les deux groupes. La moyenne des différences de masse corporelle était de 0,4 kg (IC=95% ; -0,1 à 0,8), pour la moyenne des réductions de masse adipeuse de 1,2% entre le groupe chrome et le groupe placebo (IC=95% ; -1,7% à 0,6%), pour 416 patients. Enfin, après exclusion des essais contrôlés représentant plus de 61% de l'effet global, la différence de pourcentage de masse adipeuse entre picolinate de chrome et placebo, n'était plus significative, 0,8% (IC=95% ; -1,7 à 0,2), pour 262 patients.

Parmi tous les essais contrôlés randomisés inclus dans la méta-analyse, trois ont évalué les effets néfastes du picolinate de chrome, dont les conclusions étaient toutes négatives.

3- Cuivre – Résultats

Un article fait le point sur les résultats de la seule étude randomisée en double aveugle jugeant de l'efficacité du cuivre versus placebo, au sujet de patients souffrant de gonarthrose. [1]

Les patients atteints d'arthrose fémoro-tibiale symptomatique ont reçu soit du cuivre, soit un placebo, pendant 4 mois. Le critère de jugement principal portait sur l'évaluation de la diminution de la douleur à l'effort. 212 patients ont été randomisés et 168 dossiers analysés selon une analyse per-protocole ($N^{\text{cuivre}}=83$; $N^{\text{placebo}}=85$). Le résultat principal rapportait une baisse de 31% sur l'EVA dans le groupe cuivre, contre 19% dans le groupe placebo à J30 ($p<0,01$), sachant que les mois suivant la significativité des résultats ne fut pas atteinte.

Tableau : Principaux résultats de l'évaluation de la diminution (en %) par rapport à J0, de la douleur à l'effort à J30, J60, J90 et J120 (N=168)

	J30		J90		J120	
	Cuivre	Placebo	Cuivre	Placebo	Cuivre	Placebo
% de diminution de la douleur	31%	19%	40%	36%	47%	37%
Significativité	S ($p<0,01$)		NS ($p=0,07$)		NS ($p=0,06$)	

Evaluation des critères secondaires :

- Une amélioration significative ($p<0,01$) de la douleur à l'activité à J30-90-120, est déclarée en faveur du cuivre, dans le sous-groupe dont l'intensité de la douleur initiale était modérée ($EVA^{\text{initiale}}=52$ mm), sans que les auteurs ne donnent de valeur chiffrée d'EVA à J30-90-120.
- Une amélioration significative combinée de plus de 30% sur l'EVA de la douleur et de l'indice de Lequesne fut obtenue qu'à 2 mois de traitement ($p=0,04$).
- L'appréciation globale du patient de son handicap (mesurée sur l'EVA) rapportait une diminution significative à J120, dont la moyenne d'EVA à J120 était de 22,2 dans le groupe cuivre et 14,7 dans le groupe placebo ($p=0,04$).
- Les résultats quantifiant l'épargne en AINS et antalgiques n'ont pas atteint la significativité.
- Le traitement par cuivre fut par ailleurs bien toléré d'après les auteurs. Quelques fois, ils ont observé des effets indésirables chez 13,7% des patients du groupe cuivre, versus 16,5% dans le groupe placebo. 2% des patients randomisés ont interrompus leur traitement, du fait de la survenue d'effets indésirables de la sphère digestive : gastralgies, nausées et pyrosis.

4- Le Lithium- Résultats

L'étude incluse sur le lithium [52], évaluait l'efficacité du lithium Oligosol® (à faible dose) versus placebo, dans le traitement de l'anxiété mineure et ses manifestations chez l'adulte, sur 3 mois. 48 patients ont été randomisés, 40 ans d'âge moyen. Le critère de jugement principal était l'évolution du score à l'échelle de Hamilton et secondairement à l'échelle d'autoévaluation de l'anxiété du patient.

Un premier tableau exposait les moyennes (avec variance) des scores à l'échelle de Hamilton, à J1, J30, J60 et J90, sans indice de confiance. A la lecture de ce tableau, a été constaté que les patients des deux groupes ne présentaient peu de modifications de leur score entre J1 et J30. Par contre, toujours d'après ce tableau, les scores chutaient de J30 à J90 dans le groupe Lithium (11,38 à J30 ; 8,80 à J60 ; 7,42 à J90), et de même dans le groupe placebo dans une moindre mesure (12,05 à J30 ; 10,77 à J60 ; 9,58 à J90).

L'observation du second tableau, construit selon le même mode que le précédent, présentait les moyennes des scores à l'échelle d'autoévaluation. Dans les deux groupes a été constatée une tendance à la baisse des scores entre J 1 et J90 (Groupe Lithium : 69,81 à J1 et 32,33 à J90 ; Groupe Placebo : 70,72 à J1 et 56,66 à J90). Les auteurs n'ont pas stratifié leurs résultats selon le sexe, initialement précisé, ni indiqué les indices de confiance.

Un graphique à deux courbes représentait l'amélioration du score de l'échelle d'anxiété de Hamilton dans chaque groupe. A J 30, les courbes montraient une amélioration de 10% dans le groupe lithium, contre 5% dans le groupe placebo à J60 ($p=0,003$), de 30% dans le groupe Lithium contre 10% ($p=0,000$) et à J90 40% contre 20% ($p=0,000$). Ces courbes démontraient bien la supériorité significative du Lithium face au placebo sur l'amélioration de l'anxiété à chaque mois de traitement, sur 3 mois.

Aucun effet secondaire n'a été signalé par les auteurs au cours de leur étude. L'interruption de 9 traitements n'était pas due à des effets indésirables.

5- Le Manganèse – Résultats

Aucun essai contrôlé randomisé n'évaluait le manganèse, en oligothérapie orale.

6- Le Sélénium - Résultats

Aucun essai contrôlé randomisé n'évaluait l'effet du sélénium, en oligothérapie orale, selon nos critères sélectifs des ECR.

7- Zinc - Résultats

Dans l'étude comparant le gluconate de zinc et la tétracycline dans le traitement de l'acné inflammatoire, le résultat obtenu sur la diminution du nombre de papules-pustules a été significatif pour les deux traitements, en faveur du gluconate de zinc [53]. Dans le groupe Zinc ce nombre était passé de 76,4 à J0, à 36,6 à J90 (OR=40), contre 55,9 à J0 et 25,3 à J90 (OR=30) dans le groupe tétracycline. Par contre, la variance entre chaque période (J0, J30, J60, J90), dans les deux groupes, n'a pas été significative ($p=0,6037$). L'avis du médecin quant à l'efficacité de chaque traitement

(critère accessoire), aux termes de l'étude, n'a pas rapporté de différence significative entre les deux groupes. En somme, les deux traitements ont été efficaces sur l'acné, sans démarcation significative de l'un par rapport à l'autre.

Concernant la tolérance du traitement, aucun effet indésirable n'a entraîné d'arrêt du traitement dans les 2 groupes. Dans le groupe Zinc, il a été rapporté : 2 anorexies, 4 nausées, 3 diarrhées, 3 gastralgies et 3 douleurs abdominales.

Dans l'étude de Dréno B [54], le taux de patients ayant décrit une amélioration de plus de 2/3 de leurs lésions cutanées était de 31,2% dans le groupe recevant le gluconate de zinc et de 63,4% pour ceux recevant la minocycline ($p < 0,001$). Dans les deux groupes, le nombre de lésions cutanées décroit tout au long de l'étude, de façon significative à chaque mois. La différence de supériorité entre les deux traitements, au 3^{ème} mois, était de 17% en faveur de la minocycline. Les hommes ont obtenu de meilleurs résultats que les femmes. Dans le groupe gluconate de zinc, à J90, 42% des femmes incluses, 18% des hommes inclus représentaient les patients à l'amélioration la plus significative. Et dans le groupe minocycline, 70% des femmes et 52% des hommes inclus ont été améliorés significativement ($p = 0,053$).

Les effets indésirables du traitement par gluconate de zinc ont été bénins et peu nombreux : 3 nausées, 6 gastralgies et 2 douleurs abdominales.

8- Cuivre-Or-argent - Résultats

Trois essais cliniques, contrôlés randomisés, en double-aveugle, menés en France, sur l'efficacité du cuivre-or-argent versus placebo, dans traitement de l'asthénie fonctionnelle, de sujets âgés et de sujets en convalescence, ont été menés dans 3 services différents [55]. L'issue de cette étude, l'efficacité du Cu-Au-Ag fut significative sur l'asthénie fonctionnelle chez la personne âgée à 2 mois, d'après les résultats de l'essai n°1 ; les essais n°2 et n°3 (1 mois de traitement) n'étaient pas significatifs.

Les auteurs prétendaient que la tolérance du cuivre-or-argent fut excellente.

- **Essai n°1** (N=29, âge = [61-98] ans) [55]

Tableaux des principaux résultats :

- *Résultats de l'appréciation globale de l'efficacité du traitement à 2 mois, en nombre de succès, versus échecs et l'équivalent en pourcentage :*

	Succès	Echecs	p=
Cuivre-or-argent	5 (33%)	10 (67%)	p=0.05
Placebo	0 (0%)	14 (100%)	p=0.05

- *Résultats de la cotation du score global de l'asthénie à J0 et J60 :*

	J0	J60	p=
Cuivre-or-argent	18,8	16,5	p=0.01
Placebo	17,9	16,4	-

- **Essai n°2** (N=50, âge = [61-98] ans) [55]

Tableau des résultats de l'appréciation globale en nombre de succès, versus échecs et l'équivalent en pourcentage de l'efficacité du traitement à 1 mois :

	Succès	Echecs	p=
Cuivre-or-argent	8 (32%)	17 (68%)	p>0.05
Placebo	4 (17%)	20 (83%)	p>0.05

- **Essai n°3** (N=50, âge = [61-98] ans) [55]

Tableau des résultats de l'appréciation en nombre de succès, versus échecs et l'équivalent en pourcentage globale de l'efficacité du traitement à 1 mois :

	Succès	Echecs	p=
Cuivre-or-argent	5 (33%)	10 (67%)	p>0.05
Placebo	0 (0%)	14 (100%)	p>0.05

9- Manganèse-cuivre - Résultats

Aucun ECR n'a été mené sur l'efficacité du complexe Mn-Cu, seul un essai thérapeutique, non inclus, est apparu dans notre recherche bibliographique [59].

10-Manganèse-cobalt et Magnésium- Résultats

Un essai contrôlé randomisé en double aveugle étudiait l'effet du manganèse-cobalt et du magnésium contre un placebo, dans le traitement de la spasmophilie (dystonie neuro-végétative) chez des adultes souffrant de colopathie fonctionnelle [56].

La prise quotidienne de cette association sur 2 mois a montré une amélioration significative de la symptomatologie clinique (signes fonctionnels retrouvables dans la dystonie neuro-végétative) à hauteur de 100% dans le groupe verum (Mn-Cu + Mg) contre 63% pour le placebo (p=0,03).

Une augmentation du taux de magnésium intra-érythrocytaire dans le groupe verum était significative (p<0,01), dont la moyenne à J0 de 1,79 +/- 0,06 mmol/l passa à 2,17 +/- 0,09 mmol/l à J60 (normale = 2,1 à 2,8 mmol/l). Le groupe placebo ne présenta pas de variation significative des taux de magnésium intra-érythrocytaire, 1,82 +/- 0,05 mmol/l à J0 et 1,86 +/- 0,05 mmol/l à J60, des données électromyographiques (p<0,01) et du taux de magnésium intra-érythrocytaire (p<0,01). Tous les patients avaient initialement une calcémie normale, non réévaluée en fin d'étude. Une augmentation de la magnésémie dans le groupe verum a été significative (p<0,05) en moyenne de 0,07 +/- 0,02 mmol/l de plus que le taux initial, contre 0,009 +/- 0,02 mmol/l dans le groupe placebo.

Tous les patients inclus dans l'étude avaient un tracé EMG pathologique. Pour l'analyse de leurs résultats, les auteurs ont classé en deux groupes les tracés EMG à J60 : « Tracés restés pathologiques », « Tracés normalisés ». Ainsi à J60, le groupe verum a présenté un taux de

normalisation des tracés EMG significativement supérieur à celui du groupe placebo ($p < 0,01$), selon 57% des tracés normalisés, contre 12% dans le groupe placebo ($p < 0,01$).

A l'issu de cet essai, les auteurs soulignaient l'absence d'effets secondaires liés au traitement, ainsi que sa bonne tolérance.

11-Manganèse-cuivre et Cuivre-or-argent – Résultats

Un essai contrôlé randomisé en double-aveugle a été réalisé sur l'impact d'une association de cuivre-or-argent et de manganèse-cuivre dans la prévention d'infections ORL récidivantes chez l'enfant. [57]

Tableau des principaux résultats du nombre moyens d'infections de la sphère ORL, répertoriés dans chaque groupe des 2 populations étudiées (N= 114)

	Traitement	n=	De J0 à 1 mois	D'1 à 3 mois	De 3 à 6 mois	De J0 à 6 mois	p=
Population globale	Cu-au-ag+Mn-cu / Mn-cu	56	0,8	1	1,2	3,1 Cu-au-ag+Mn-cu=3,1 +/- 2,33 Mn-cu= 4,1 +/- 2,47	p=0,024
	Placebo	52	0,98	1,6	1,5	4,1	
Enfants de 12 mois à 3 ans	Cu-au-ag+Mn-cu / Mn-cu	27	0,9	1,1	1,4	3,4 +/- 2,62	P=0,032
	Placebo	25	1,1	1,8	2,0	5	
Enfants de 3 à 7 ans	Cu-au-ag+Mn-cu / Mn-cu	29	0,7	0,9	1,1	2,8	NS p>0,05
	Placebo	27	0,9	1,4	1,0	3,3	

Les résultats sur l'évaluation des critères de jugement secondaires, n'ont pas été rapportés dans l'étude.

A l'issu de cet essai, le traitement préventif par cuivre-or-argent et manganèse-cuivre s'est avéré significativement ($p=0,024$) supérieur au placebo sur le nombre moyen d'infections de la sphère ORL de l'enfant, en particulier sur la tranche d'âge de 12 mois à 3 ans, en particulier chez les filles.

12-Zinc-nickel-cobalt - Résultats

Un article publia le résultat de deux études cliniques randomisées en double aveugle, à propos de l'efficacité du Zinc-Nickel-Cobalt oral, versus placebo, sur la perte de poids de patients en surcharge pondérale soumis à un régime hypocalorique [58].

Le critère de jugement principal était la variation de poids entre le début et la fin de l'essai, en kilos et en pourcentage de perte de poids.

Aux termes de ces deux essais, l'efficacité du zinc-nickel-cobalt, à raison de 3 ampoules par jour, a été significative quant aux chiffres de perte de poids, de sujets obèses (10 à 30 % d'excédent pondéral), soumis à un régime hypocalorique, à 3 et 6 mois.

▪ Essai n°1 : Zn-Ni-Co [58]

Tableaux des principaux résultats :

- *Perte de poids en kg par rapport au poids initial, à 1, 3 et 6 mois (p= ?) :*

Groupe	1 ^{er} mois	3 ^{ème} mois	6 ^{ème} mois
Zn-Ni-Co	3.1	5.6	7.1
Placébo	2.2	3.4	5.5

- *Pertes moyennes de poids en pourcentage de poids initial à 1, 3 et 6 mois :*

Groupe	Zn-Ni-Co	Placébo	p=
1 ^{er} mois	Sur courbe : 4,8%	Sur courbe : 3%	0,001
3 ^{ème} mois	Sur courbe : 7,7%	Sur courbe : 4%	0,01
6 ^{ème} mois	10,3% +/-2,29	6,9% +/- 3,08	0,01

▪ Essai n°2 : Zn-Ni-Co [58]

Le deuxième essai a pour objectif de vérifier les conclusions du premier, selon la même méthodologie que la précédente, avec quelques paramètres différant, notamment une durée de 3 mois de traitement. L'indice de confiance a été précisé uniquement pour les résultats en pourcentage de perte de poids, au 3^{ème} mois.

Tableaux des principaux résultats :

- *Pertes de poids en kg par rapport au poids initial, à 1, 2 et 3 mois (p= ?) :*

Groupe	1 ^{er} mois	2 ^{ème} mois	3 ^{ème} mois
Zn-Ni-Co	5,1	6,9	9,2
Placébo	3,8	5,8	6,7

- *Pertes moyennes de poids en pourcentage de poids initial à 3 mois :*

Groupe	Zn-Ni-Co	Placébo	p=
3 ^{ème} mois	12,4%	9,6%	0,003

Les auteurs ont précisé qu'aucun incident lié au traitement, n'est survenu durant ces deux essais.

DISCUSSION

I- Validité interne

A- Pertinence d'une revue de la littérature

Une revue de la littérature permet de faire l'analyse et la synthèse de données scientifiques sur une période donnée, issue d'articles originaux, dans un domaine particulier.

Afin d'évaluer l'efficacité de l'oligothérapie par voie orale, il semblait approprié de réaliser ce travail de revue de la littérature. Etant donné le vaste champ d'application de cette thérapie et le grand nombre de traitements découlant de l'oligothérapie, nous avons estimé que cette méthode de travail serait la plus adaptée au sujet.

Nous voulions également mettre en évidence jusqu'où la science avait avancé quant à l'utilisation des oligoéléments. Nous avons été surpris de l'ancienneté et du faible nombre, voire de l'absence d'études contrôlées jugeant de l'efficacité des certains oligoéléments et complexes dans ce contexte. De plus, nous avons constaté que les revues scientifiques publiant ces articles étaient à faible impact factor, excepté une (Tableau 14).

L'objectif de cette revue de la littérature était de répondre à la question : « Quelles sont les preuves scientifiques de l'efficacité de l'oligothérapie orale, selon les critères des ECR ? ».

Tableau 14: Pertinence des revues scientifiques des articles inclus dans cette revue [60]

Article	Revue scientifique	Pertinence selon la question d'étude et fiabilité de la revue	Impact Factor	Source
Pittler et al., 2003 (50)	Nature	Pertinence et fiabilité établie. Revue à impact factor.	IF= 31,4	Primaire
Richard-Miceli C et al., 2000 (51)	ReflEXions Rhumatologique, JBH santé	Pertinence relative	IF= 3,329	Secondaire
Vandepuy Y et al., 1984 (52)	Impact Medecin	Article très ancien, revue ancienne (rachat de direction en 2013) : pertinence et fiabilité relatives à douteuses.	IF<1	Tertiaire
Revuz J et al., 1990 (53)	ABSTRACT Dermato	Article ancien et revue anciennes : pertinence et fiabilité relatives à douteuses.	IF<1	Source tertiaire
Dreno B et al., 2001 (54)	Dermatology	Pertinence discutable. Fiabilité à évaluer selon les références bibliographiques.	1<IF<5	Secondaire
Nguyen-Duc et al., 1988 (55)	La Gazette Médicale	Article ancien. Revue désuète. Pertinence et fiabilité douteuses.	IF<1	Tertiaire
Planche D et al., 1987 (56)	Revue Française de Gastro-Entérologie	Article ancien, revue ancienne : pertinence et fiabilité relatives à douteuses.	IF	Secondaire ou tertiaire
Bernheim P et al., 1984 (58)	Impact Medecin	Article très ancien, revue ancienne (rachat de direction en 2013) : pertinence et fiabilité relatives à douteuses.	IF<1	Tertiaire
Wayoff M et al., 1988 (57)	Les cahiers d'ORL	Article ancien. Revue désuète. Pertinence et fiabilité douteuses.	IF : ?	Tertiaire

B- Limites et biais de la revue de la littérature

Le risque d'avoir des études biaisées fait partie des risques inhérents à une revue de la littérature. Les biais cognitifs sont également possibles, dès l'interprétation des articles originaux et concernent en particuliers ce que retiennent les auteurs de leur étude.

Rapidement, a été constaté que 9 ECR sur 11, concluaient en faveur de l'oligothérapie. Nous avons prêté attention à ne pas favoriser les études aux conclusions positives. Néanmoins, nous avons dû faire avec les études menées jusqu'alors.

Le résultat de notre recherche d'ECR a été positif pour 3 oligoéléments (Cr, Cu, Li) et pour 3 complexes (Cu-Au-Ag, Mn-Co, Zn-Ni-Co), avec une particularité pour le Mn-Co associé au magnésium. Nous avons tout simplement inclus les seuls essais cliniques menés les concernant, en lien avec notre sujet.

Des 9 articles inclus, seule la méta-analyse sur le picolinate de chrome a conclu à son inefficacité [50]. Ce biais de publication, représentant la tendance naturelle des auteurs à ne publier que les résultats positifs, était donc notable.

Parmi les biais mis en évidence, un biais de sélection était particulièrement redondant. Un biais d'analyse, était aussi très fréquent. 8 sur 11 ECR ont appliqué une méthode d'analyse per-protocole.

Aucun des auteurs n'a déclaré l'absence de conflit d'intérêt, qui était de risque élevé pour tous les ECR.

Dans 8 articles, nous avons remarqué qu'au moins un investigateur dépendait du laboratoire fabriquant le traitement en question.

C- Forces et faiblesses de la revue de littérature

La recherche bibliographique a été extraite de bases de données sérieuses (PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of science) et d'archives du laboratoire Labcatal, estimée suffisante pour couvrir le choix du domaine d'application de l'oligothérapie par voie orale (pathologies médicales, bénignes et fréquentes dans la population générale, concernant la médecine générale).

Les recherches furent relativement larges, couvrant une période de 37 ans, soit du 01/01/1980 au 10/04/2017.

Le laboratoire Labcatal nous a précisé que les premiers essais cliniques en oligothérapie orale commencèrent après 1980. Nous avons tout de même vérifié sur les moteurs de recherche si les articles en provenance de ce laboratoire étaient référencés.

Nous savions que le choix des mots clés serait primordial, étant donné l'impossibilité de sélectionner un domaine pathologique commun à l'ensemble des oligoéléments. Nous avons donc tâché d'élaborer un maximum de critères de sélection, dont les mots clés, pour être le plus restrictif possible.

Un ensemble d'équations de recherches (1 à 3 équations / élément) nous a permis d'interroger les bases de données.

La méthode de sélection des articles, a été réalisée initialement par lecture en direct des titres, pour sélectionner et trier les articles, par protocole thérapeutique et domaine d'application. Enfin la lecture des résumés nous a permis d'affiner notre sélection et d'inclure ou non les articles.

Seuls les articles rédigés en anglais ou en français ont été retenus. Nous avons recueillis des études menées dans deux pays, à différentes époques. Néanmoins, nous avons veillé à ce que les populations étudiées aient des caractéristiques similaires à la notre.

D- Discussion des résultats

La réalisation de cette revue de littérature a été construite selon les règles de rédaction du manuel Cochrane, suite aux résultats fournis par les moteurs de recherche et les articles fournis par le laboratoire Labcatal. [47]

12 études extraites de **9 articles** ont été incluses dans cette revue:

- **11 essais cliniques randomisés en double-aveugle** [51, 52, 55, 56, 57, 58], dont versus placebo, 2 versus antibiotique [53, 54],
- **1 méta-analyse** [50]

1- Le chrome

Les travaux sur le chrome ont mis en évidence son rôle clé dans l'homéostasie glucidique, potentialisant l'effet de l'insuline [11]. Des effets antioxydants et hypolipémiants ont été également constatés. Son action dans le système insulinaire est toujours présumée, sachant que nous ne connaissons toujours pas, les mécanismes moléculaires précis de son action sur l'insuline. En effet, aucune étude n'a caractérisé une relation directe entre chrome et insuline [20, 61].

Le chrome présente plusieurs formes chimiques, dont le picolinate de chrome (PCr), possédant la meilleure biodisponibilité et le meilleur taux d'absorption digestive (expérimentation chez le rat) [20]. En dehors du chrome hexavalent, toxique pour l'homme, une supplémentation en chrome trivalent ou picolinate de chrome n'a pas démontré d'effet néfaste, ou d'effet tératogène, au travers de plusieurs études in vivo, chez l'animal, dès lors que les doses tolérables sont respectées [20].

Dans notre revue de la littérature, nous nous sommes concentrés sur l'intérêt d'une supplémentation en PCr et sur l'évolution du poids corporel de patients en surpoids ou obèses.

Le surpoids et l'obésité touchent de plus en plus de personnes dans le monde et sont des enjeux de santé publique. La prise en charge thérapeutique de la surcharge pondérale est pluridisciplinaire et concerne notamment le médecin généraliste. L'hypothèse qu'une supplémentation en chrome augmenterait la perte de poids, attirera notre attention.

La méta-analyse réalisée par Pittler MH et al., avait la particularité d'analyser des essais cliniques excluant tout programme de perte de poids (diététique et exercice physique), en concomitance avec la prise de picolinate de chrome [50]. Cette étude fut d'ailleurs publiée dans la revue « Nature », réputée dans le monde scientifique [60].

Les résultats de cette analyse n'ont pas permis de mettre en évidence la supériorité du chrome sur la perte de poids, face à un placebo. Malgré des résultats statistiques positifs, les auteurs ont fait remarquer que cette perte de poids, ressortant des résultats était cliniquement douteuse. En effet, le résultat global reflétait un effet spécifique au picolinate de chrome face au placebo. La taille de cet effet n'était pas importante, avec une réduction moyenne de 1,1 à 1,2 kg sur toute la durée de l'intervention (de 6 à 14 semaines) qui semblait trop faible pour être cliniquement significative. Par comparaison, la perte de poids moyenne suite à un régime hypocalorique de 800 Kcal par jour est en moyenne de -1,5 à -2,5 kg, ou de -0,5 à -0,6 kg pour un régime de 1200 Kcal [62].

Concernant les critères secondaires de cette analyse, le picolinate de chrome n'a pas eu d'effet significatif sur la composition corporelle (tissus maigres, tissus adipeux). Ces remarques ont été confirmées par deux études parues la même année [63, 64] et une étude pilote sur une population asiatique, dont les auteurs conclurent qu'une supplémentation en chrome, en combinaison avec une éducation nutritionnelle, ne favorisait pas la perte de poids [65].

Nous avons aussi relevé une discordance d'effet du picolinate de chrome, issue des études analysées, qui était sûrement due à la qualité moyenne des essais menés (biais et de petits échantillonnages).

Compte tenu des différences entre les populations étudiées (athlètes, étudiants, hommes en bonne santé, personnes en surpoids), il aurait été peut-être plus approprié de limiter l'examen aux populations en surpoids, plus représentatives de la population cible pour toute intervention de réduction de poids.

La popularité des compléments alimentaires dans le but de maigrir, attise la consommation de ces produits, souvent sans avis médical. Le chrome, pris à des fins amincissantes, ne semble pas garantir une efficacité cliniquement mesurable et prometteuse. Un régime alimentaire équilibré associé à l'exercice physique, paraît préférable pour revenir à un poids de forme et couvrir les apports journaliers recommandés en chrome alimentaire. [1, 20]

Donc, chez un individu en bonne santé présentant un statut adéquat en chrome, une supplémentation en chrome ne semble pas présenter d'intérêt. De plus, en France, l'utilisation du chrome comme complément alimentaire reste un sujet de controverse. Les mécanismes moléculaires d'action du chrome ont encore de nombreuses faces cachées, en attente de découvertes et d'études cliniques aux résultats incontestables.

2- Le cuivre

Le cuivre, oligoélément essentiel à l'organisme humain, est un co-facteur enzymatique de nombreuses métallo-enzymes, dont la superoxyde dismutase et la lysiloxydase. La superoxyde dismutase est une enzyme clé des phénomènes de stress oxydatif et des processus inflammatoires faisant intervenir l'interleukine 1. La lysiloxydase est une enzyme intervenant dans les processus de

formation des interconnexions des fibres de collagène, dont la stabilité et le nombre de ces connexions déclinent lors d'une carence en cuivre. [66]

Le rôle anti-inflammatoire du cuivre a été démontré, en inhibant l'activité de l'interleukine 1 et sa sécrétion monocyttaire [66]. Des études in vitro ont été menées afin d'observer l'effet du cuivre sur les chondrocytes et ont démontré que le cuivre stimulait bien la synthèse de collagène, à dose et temps dépendant. Les bénéfices du cuivre étaient supérieurs sur des chondrocytes issus d'un cartilage arthrosique, pour des doses de cuivre inférieures par comparaison aux résultats obtenus via des cellules extraites de cartilages sains. [67]

En oligothérapie orale, le cuivre est proposé dans les états douloureux arthrosiques [7].

Un article fait le point sur la seule étude randomisée en double aveugle jugeant de l'efficacité du cuivre, sur la symptomatologie de la gonarthrose fémoro-tibiale [51]. Le critère de jugement principal portait sur l'évaluation de la diminution de la douleur à l'effort. Cette étude fut assez bien menée sur le plan méthodologique, avec un petit effectif malgré tout (N=168). La significativité des résultats n'était présente qu'aux termes du 1 mois de traitement. La diminution des douleurs dans le groupe cuivre était évaluée à 50% entre J0 et J120, mais les résultats à J90 et J120 n'étaient pas significatifs.

Les auteurs suggéraient une efficacité du cuivre sur la symptomatologie de la gonarthrose. Cette conclusion s'appuyait sur la résultante d'une analyse per-protocole ($N^{\text{exploité}}=168$, $N^{\text{randomisé}}=212$) pouvant favoriser la supériorité du cuivre. Nous devons donc être plus mesurés face à ce résultat, étant donné les risques inhérents à l'étude d'un signe fonctionnel et que cet essai était malgré tout de faible niveau de preuve.

Cette étude peu robuste, ne nous permettait pas de statuer sur l'efficacité du cuivre en oligothérapie orale. L'intérêt du cuivre, en cas d'arthrose nécessite alors d'être investi par des études plus puissantes.

3- Le lithium

Le lithium est un oligo-élément non essentiel à l'homme. En psychiatrie, les sels de lithium à fortes doses sont couramment utilisés comme régulateurs de l'humeur, notamment dans les troubles bipolaires. L'oligothérapie orale par lithium ne doit pas être confondue avec le traitement par lithium à hautes doses. En effet, la lithémie plasmatique suite à un traitement oligo-élémentaire en lithium est 100 à 200 fois plus faible que dans le traitement à hautes doses de lithium des pathologies psychiatriques sévères. [68]

Bien que le lithium ne soit pas indispensable à l'organisme, certains auteurs parlent de « besoin journalier minimum recommandé en lithium » estimé à 100 µg par jour, ou bien 14.3µg/kg/jour chez l'adulte. Cette notion de besoin s'est étayée par le constat que des individus présentant des troubles légers à modérés du comportement, avait un déficit en lithium mais le lien direct entre déficit en lithium et pathologie psychiatrique n'a pu être établi. [68]

Les indications du lithium colloïdal (à faibles doses), référencées dans le Vidal, sont l'anxiété mineure et les troubles légers du sommeil de l'adulte. Le lithium est donc utilisé comme

modificateur de terrain des manifestations psychiques ou psychosomatiques mineures et du comportement de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans (AMM). [3, 7, 67]

Un seul essai clinique contrôlé randomisé en double-aveugle a été mené sur le lithium en oligothérapie orale. Les auteurs ont étudié le lithium colloïdal Oligosol® dont le principe actif était le gluconate de lithium, comme traitement de l'anxiété mineure chez l'adulte [52].

Les critères de jugement principaux de cette étude portaient sur l'évolution des scores à l'échelle de Hamilton et à l'échelle d'autoévaluation de l'anxiété au 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} mois d'intervention. Cette étude comprenait de nombreuses anomalies. Le paragraphe « résultats » a été omis par les auteurs, n'exposant que des tableaux et une courbe en guise de « résultats ». L'analyse a été faite per-protocole ($N^{\text{initial}} = 48$, $N^{\text{analysé}} = 39$). Nous ne savons pas non plus quel était l'effectif des sous groupes après allocation. La conclusion n'était pas distinguée de la discussion. Rapidement, les auteurs affirmaient l'efficacité du Lithium face au placebo, selon les scores les deux échelles d'évaluation et au cours des 3 mois, sans nuancer leurs propos, notamment sur l'effet placebo. Les dernières phrases ne portaient pas sur les critères de jugements principaux, mais sur la bonne tolérance, l'absence d'accoutumance du Lithium, proposé également comme alternative thérapeutique aux benzodiazépines.

Le petit effectif, les nombreux biais, l'analyse per-protocole, vont dans le sens d'un faible niveau de preuve de ce seul essai contrôlé mené sur l'efficacité du lithium à faible dose, en oligothérapie. Les conclusions enthousiastes des auteurs sont à pondérer, face aux conditions et à la méthodologie non rigoureuse de cet essai. Le lithium à faibles doses ne peut être utilisé en toute confiance et nécessite indiscutablement des ECR de meilleure qualité.

4- Le zinc

Indispensable au fonctionnement de notre organisme comme catalyseur de métallo-enzyme, le zinc intervient également dans les processus inflammatoires. La base de son usage thérapeutique repose sur cette activité anti-inflammatoire. Cet oligoélément est connu depuis plus d'un siècle en pharmacopée humaine, en particulier en dermatologie. Le sel de zinc initialement utilisé par voie orale, était le sulfate de zinc qui fut supplanté par le gluconate de zinc à la meilleure biodisponibilité, depuis les années 80. [70]

Dans la pratique, le zinc colloïdal est utilisé comme modificateur de terrain des affections cutanées (AMM), telle que l'acné [7]. En association à d'autres oligoéléments (hors AMM), le zinc peut être indiqué en cas d'affection arthrosique, de rhumatismes inflammatoires, d'ostéoporose (68), de crampe – fatigue musculaire ou d'hyperglycémie ou de dyslipidémie. [8, 69]

En France, le traitement de première intention de l'acné vulgaire inflammatoire est le gluconate de zinc [2, 7]. Le gluconate de zinc, pris par voie orale, va agir comme un agent anti-inflammatoire cutané, inhibant l'activité des polynucléaires du derme et diminuer l'activité des androgènes sur la glande sébacée [53, 70].

Nous avons donc ciblé nos recherches bibliographiques sur le gluconate de zinc par voie orale et l'acné, répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion définis pour ce travail.

Les résultats des études incluses étaient cohérents, ils évaluaient l'efficacité du gluconate de zinc dans le traitement de l'acné inflammatoire. Ces essais ont été menés suite à un ECRDA appuyant la supériorité du zinc face au placebo [71].

A l'issue de l'étude de Revuz et al., le gluconate de zinc et la tétracycline, tous deux efficaces sur l'acné, ne se sont pas significativement démarqués l'un de l'autre [53].

En revanche, dans l'étude de Dréno et al, de 2001, l'efficacité de la minocycline a été supérieure de 17% à celle du gluconate de zinc qui démontra tout de même une efficacité significative dans le traitement de l'acné inflammatoire [54].

Ces études [54, 71] étaient néanmoins de faible niveau de preuve scientifique (petits effectifs, biais). Le gluconate de zinc, indiqué dans le traitement de l'acné inflammatoire, semble être une alternative thérapeutique intéressante, en particulier face à une antibiothérapie de longue durée. Des études cliniques, à plus large effectif, permettraient d'asseoir l'efficacité de ce principe actif.

5- Le cuivre-or-argent

Le complexe cuivre-or-argent est proposé comme modificateur de terrain, en phase de convalescence d'états infectieux, en particulier de la sphère ORL et comme modificateur de terrain des états asthéniques (AMM). [3, 7]

Le cuivre possède une activité bactériostatique, notamment contre les germes responsables des infections ORL (streptocoques, staphylocoques, haemophilus). De plus, il agit comme catalyseur de la superoxyde dismutase, participant à la lutte contre les radicaux libres. [32, 33]

L'or utilisé comme médicament, a été considéré comme désuet pendant de nombreuses années. La recherche médicale s'est de nouveau intéressée à cet élément, découvrant ainsi de potentielles indications futures telles que la lutte anticancéreuse, le traitement de pathologies bactériennes, virales (dont le VIH), ou parasitaires. [72]

L'argent colloïdal a des qualités antiseptiques, bactéricides. Des études ont démontré l'efficacité bactéricide de l'argent colloïdale sur l'Escherichia Coli [73] et le staphylocoque doré [74]. Ce colloïde est aussi utilisé comme modificateur de terrain lors d'états infectieux viraux et d'états grippaux [7].

Trois essais cliniques contrôlés, randomisés, en double-aveugle, menés en France, sur l'efficacité du cuivre-or-argent dans traitement de l'asthénie fonctionnelle, de sujets âgés ou de sujets convalescents, ont été menés dans 3 services différents [55].

Ces essais ont tous suivi le même protocole, le premier essai sur une durée de 2 mois et les 2 autres sur 1 mois. Les populations étudiées des deux premiers essais avaient des similarités : patients âgés, en institution (essai 1) ou hospitalisés en service de gériatrie (essai 2). Le dernier essai (essai 3), était constitué de patients adultes en convalescence d'épisodes bronchiques ou pulmonaires dans un centre de rééducation spécialisé.

Des biais de sélection et d'information se dénotaient de ces essais, de part le faible effectif ($N^{\text{essai1}}=29$, $N^{\text{essai2}}=49$, $N^{\text{essai3}}=42$), l'absence de précision sur le sexe et le poids des patients, ou bien la prise concomitante de traitements allopathiques.

Aux termes de ces trois études, l'effet global positif était majoritairement dû aux résultats du premier essai, seul essai atteignant la significativité. En tenant compte uniquement du 1^{er} essai de 2 mois, le cuivre-or-argent démontra bien sa supériorité à 33%, face au placebo dans le traitement de l'asthénie fonctionnelle. Néanmoins, des biais altéraient la qualité de cet essai dont le petit effectif ($N=29$). Suite aux deux essais d'un mois, l'efficacité du cuivre-or-argent ne pouvait être conclue, significativité non atteinte. Tout comme le premier, ces essais peu détaillés dans l'article, étaient de faible niveau de preuve.

Ainsi, entre la qualité contestable de ces essais, deux résultats sur trois non significatifs et une part probable d'effet placebo, l'efficacité du complexe cuivre-or-argent n'a pas été solidement établie et nécessite des études de meilleure qualité.

6- Le manganèse-cuivre

Le manganèse-cuivre est utilisé comme modificateur de terrain aux cours d'états infectieux ou allergiques de l'adulte, en particulier de la sphère ORL (AMM). [7]

Le manganèse et le cuivre sont tous deux, des oligoéléments essentiels. Indirectement, le manganèse inhibe la sécrétion d'histamine, le qualifiant d'antihistaminique [35], et le cuivre a une action anti-inflammatoire, et bactériostatique sur les principaux germes responsables des infections ORL (Staphylocoque, streptocoque, haemophilus).[11]

Aucun article à ECR n'est sorti de notre recherche sur les différentes bases de données au sujet de ce complexe. Un article traitant un essai thérapeutique sur le Mn-CU nous a été donné par le laboratoire Labcatal [59].

Cet essai, datant de plus de 35 ans, portait sur 148 patients adultes, atteints de pharyngites chroniques, soumis à un protocole comprenant du manganèse-cuivre pendant 3 mois [59]. La méthodologie d'évaluation des résultats rapportés par les auteurs était singulière. Ils ont établi un classement des résultats selon les termes « bons et très bons », « assez-bons » et « nuls », sans valeurs chiffrées, ou en référence à une cotation particulière standardisée. De nombreux biais étaient présents dans cette étude. Les principaux résultats à 3 mois de traitement, étaient : 46,5 % de « bons et très bons résultats » (69/148), 48% d' « assez-bons résultats » (48/148) et 31% de « résultats nuls » (31/148).

Aux termes de l'essai, les conclusions mettaient en évidence de meilleurs résultats du Mn-Cu chez les patients jeunes, dont la maladie était récente, ou bien si l'oligothérapie était prescrite en première intention, ou si l'atteinte de la muqueuse pharyngée était érythémateuse et/ou congestive. Le tabagisme, l'alcoolisme chronique et le mauvais état bucco-dentaire, auraient eu une influence négative sur les « très bons et bons résultats ».

Cet unique essai clinique sur manganèse-cuivre ne pouvait se prétendre de haut niveau de preuve scientifique, par sa typologie, l'absence de randomisation et de double-aveugle. Dès lors,

nous considérons que l'efficacité de ce complexe n'a pas été sérieusement évaluée, des études à son sujet sont nécessaires pour en tirer une conclusion fiable.

7- Cuivre-or-argent + Manganèse-cuivre

L'étude de cette association de complexes se dénotait des autres, car elle portait sur des enfants. L'oligothérapie, proposée chez l'enfant, n'a pourtant pratiquement pas été étayée d'ECR dans ce type de population [3]. Entrant dans notre sujet et dans nos critères de sélection, nous avons donc pris parti d'inclure cet article [57].

Cette association Cu-Au-Ag + Mn-Cu, a été évaluée sur des enfants d'1 à 7 ans, selon un protocole spécifique de 6 mois, dans la prévention des infections récurrentes de la sphère ORL [57]. Les auteurs ont mis en avant l'efficacité de ce protocole comme traitement préventif d'infections ORL, significativement supérieure au placebo, sur une période de 6 mois. La tranche d'âge ayant obtenu le plus de résultats positifs et un meilleur degré de significativité (3,2% et 5% pour les enfants > 3ans) était les enfants de moins de 3 ans. Cet essai a appliqué une analyse per-protocole (N inclus = 114, N exploité = 108). Ainsi, l'effet global de cette association de complexes, pouvait être surestimé. Le faible effectif, les biais (d'attribution, de déclaration), l'analyse per-protocole suffisaient pour estimer le niveau de preuve de cet essai, comme faible. De plus, l'effet placebo lié au traitement, non rapporté par les auteurs, était très probable.

Cette association Cu-Au-Ag + Mn-Cu, nécessite donc des investigations supplémentaires pour juger sans conteste, de son intérêt thérapeutique.

8- Manganèse-cobalt + Magnésium

Le manganèse-cobalt est proposé comme modificateur de terrain des syndromes réactionnels de type «dystonie neuro-végétative» (Annexe 4 : diathèse 3 de Ménétrier) [3,7]. Le magnésium possède la même indication [7].

Aucun ECR explorant l'effet du complexe manganèse-cobalt seul, n'est sorti de notre recherche. Seuls deux articles traitaient ce complexe en association au minéral, magnésium, dans un contexte pathologique commun, l'un était un essai thérapeutique [75], l'autre un ECR en double-aveugle [56].

L'essai contrôlé randomisé, en double aveugle, évaluait une association de manganèse-cobalt et magnésium, versus placebo durant 2 mois, sur la symptomatologie spasmophile de patients atteints de colopathie fonctionnelle [56]. Cet essai a été mené sur un faible effectif (N=30 ; âge non précisé) et faisait suite au précédent essai thérapeutique, selon les mêmes critères de jugement et selon le même protocole thérapeutique. Des biais de sélection et de déclaration étaient de risque incertain. Les résultats étaient issus d'une analyse per-protocole, pouvant favoriser les résultats positifs de cette association. La méthodologie peu précise de cotation du jugement global exprimé en fin d'essai constituait un biais d'analyse.

Parmi les principaux résultats, le groupe [Mn-Co+Mg] présentait une amélioration significative de 100% de la symptomatologie fonctionnelle de la colopathie, contre 63% dans le groupe placebo ($p=0,03$). Néanmoins, cette spectaculaire amélioration pouvait être due en partie à l'effet placebo. L'augmentation significative du taux de magnésium intra-érythrocytaire ($p<0,01$) et de la magnésémie ($p<0,05$) dans le groupe [Mn-Co+Mg], pouvait s'expliquer par le fait que l'ensemble des patients étaient initialement carencés en magnésium et ont été supplémentés par la prise orale de magnésium colloïdal. Par contre, l'amélioration des tracés EMG à 57% dans le groupe [Mn-Co+Mg] ($p<0,01$), issue d'un examen standardisé, était plus difficilement contestable. Nous rappelons que tous les patients inclus avaient un tracé EMG pathologique au début de l'étude.

Malgré un résultat hautement positif de l'efficacité du Mn-Cu + Mg sur la symptomatologie clinique de la colopathie fonctionnelle, cet ECR de faible niveau de preuve scientifique, ne suffisait pas à confirmer l'efficacité du complexe manganèse-cobalt.

La formulation (principes actifs, pondérations) des colloïdes utilisés dans ces études, sont toujours d'actualité [7]. Les preuves scientifiques de leur efficacité, non concluantes jusqu'à présent, nécessitent de nouvelles études plus robustes.

9- Le zinc-nickel-cobalt

Le complexe zinc-nickel-cobalt est proposé en cas de régime amaigrissant, comme modificateur de terrain, pour favoriser la perte de poids [7].

L'accumulation de graisse dans le tissu adipeux d'un patient en surpoids, engendre une inflammation chronique à bas bruit, altérant le métabolisme des lipides et la sécrétion d'adipokines, induisant une résistance à l'insuline et des complications liées à l'obésité (diabète, etc.). Les adipokines (leptine, adiponectines, résistines) sont des hormones régulatrices de l'homéostasie énergétique et de la résistance ou sensibilité des tissus à l'insuline. Cette homéostasie énergétique, insulinoïque fait intervenir plusieurs oligoéléments essentiels comme le zinc, le cobalt et le nickel [30].

La prescription d'un régime alimentaire spécifique s'effectue préférentiellement par un nutritionniste ou un diététicien. Cependant, le médecin généraliste peut être amené à initier ou à suivre un tel régime.

Pour certains patients, la perte de poids est parfois nécessaire et peut être un enjeu de santé. Le principe d'associer un médicament ou un complément alimentaire pour accroître la perte de poids lors d'un régime amaigrissant, a toujours été très convoité. Jusqu'à présent, peu de traitements ont fait leur preuve dans ce domaine, soit inefficaces, soit délétères pour l'organisme.

Un article relate l'efficacité du zinc-nickel-cobalt sur la perte de poids, de patients en surcharge pondérale soumis à un régime restrictif, via deux essais contrôlés randomisés en double-aveugle successifs [58].

Le premier essai, testait le Zn-Ni-Co, sur des patients obèses (poids initial > 10-20% du poids idéal), sous régime hypocalorique, pendant 6 mois [58]. Les critères de jugement principaux

correspondaient à la mesure de perte de poids (en kg) et son pourcentage, dont l'outil de mesure n'a pas été rapporté par les auteurs (biais de mesure).

Cet essai n'était pas très bonne qualité. Entre autres, nous avons noté un biais d'analyse résultant d'une analyse per-protocole ($N^{\text{randomisé}}=130$, $F=101$, $H=29$). De plus, la significativité des résultats était rapportée seulement sur la mesure du pourcentage de perte de poids. Les indices de dispersion des résultats n'ont pas été exposés concernant les mesures de différence de poids au fil des mois et les pourcentages de perte de poids au 1^{er} et 3^{ème} mois. Les résultats étaient tout de même cohérents, répondant au critère de jugement principal. La significativité des résultats exposés, était annoncée pour les 3 mesures réalisées lors du suivi, à 1 mois ($p<0,001$), 3 mois et 6 mois ($p<0,001$), mais ne pouvait être vérifiée par manquement de détails. La différence de perte de poids entre les 2 groupes n'était pas majeure (Groupe Zn-Ni-Co : $J0= -5,1$ kg ; $J30= 6,9$ kg ; $J90= -9,2$ kg ; Groupe placebo : $J0= -3,8$ kg , $J30= -5,8$ kg, $J90= -6,7$ kg ; $p=?$) et l'indice de confiance n'était pas précisée.

La conclusion de cet essai mettait en évidence la supériorité du zinc-nickel-cobalt face au placebo et la bonne tolérance du traitement. Pourtant, d'après nos propres calculs, la différence de perte de poids entre les deux groupes à 6 mois, n'était que de 2kg et la différence en pourcentage de perte de poids entre les deux groupes n'était que de 3,4%. Donc, malgré une significativité statistique, soit une différence de perte de poids entre les 2 groupes de 2 kg en moyenne, la significativité clinique d'une perte de 2 kg, paraissait contestable.

Dans le deuxième essai, le potentiel amaigrissant du zinc nickel-cobalt par voie orale a été étudié sur des sujets obèses (poids initial > 20-30% du poids idéal), tous soumis à un régime hypocalorique, sur 3 mois [58]. La population randomisée était dominée par les femmes ($N=48$, $F=37$, $H=11$; âge moyen=35 ans). Le risque de biais de sélection était incertain (méthodologie de randomisation non mentionnée). Les critères de jugement principaux étaient les mêmes que celui du premier essai, avec également un risque incertain de biais de mesure.

Un biais d'analyse faisait suite à une analyse per-protocole (5 dossiers non-exploités sur 48 après allocation). Seuls les résultats positifs ont été reportés. Ainsi la vérification des données n'était pas possible. A été constaté l'absence de stratification des résultats, de reports des indices de dispersion. Seules les moyennes des résultats portant sur la perte de poids en kg et en pourcentage à 3 mois ont été notées. L'indice de confiance n'était pas précisé quant aux résultats de perte de poids en kilos. La différence des pertes moyennes en pourcentage de poids initial entre les 2 groupes n'était pas importante ($J90$: Groupe Zn-Ni-Co = -12,4% ; Groupe placebo = -9,6% ; $p=0,03$), dont la significativité clinique pouvait être contestable.

La conclusion de cet essai, mettait en avant l'efficacité du zinc-nickel-cobalt et sa supériorité face au placebo. Mais d'après nos calculs, nous avons constaté, à 3 mois, une différence de 2,5 kg et de 2,8% entre les moyennes de perte de poids des deux groupes. La significativité clinique de ces différences nous apparaît alors douteuse.

En somme, ces deux essais étaient de faible niveau de preuve scientifique. La différence de perte de poids entre les deux groupes n'était pas cliniquement significative (différence entre les deux groupes de 2 à 2,5 kg). Le faible effectif, la présence de nombreux biais, le manque de précision et de détails de ces essais, nous obligeaient à émettre des réserves sur l'utilisation de ce complexe, nécessitant d'être étayé par des études de meilleure qualité. De plus, une part de la positivité des résultats pouvait être due à l'effet placebo. [58]

E- Qualité globale des preuves thérapeutiques de l'oligothérapie

Une estimation du niveau de preuve (tableau 14) a été effectuée selon la gradation de l'HAS [48].

Tous les essais contrôlés randomisés ont été estimés de niveau 3, en raison de la petite taille de leur effectif et du constat de nombreux biais dans chaque étude. Il faut déplorer un niveau de preuve assez bas de l'ensemble des études et donc de l'efficacité de l'oligothérapie orale.

Tableau 15: Niveau de preuve des études selon la gradation HAS [48]

		NIVEAU 1	NIVEAU 2	NIVEAU 3
Chrome	Pittler MH et al., 2002	X		
Cuivre	Richard-Miceli C et al., 2000			X
Lithium	Vandeput Y et al, 1990			X
Zinc	Revuz J et al., 1990		X	
	Dreno B et al., 2001		X	
Cuivre-or-argent	Nguyen-Duc et al., 1988			X
Manganèse-cuivre	Coze JF et al., 1981			X
Cu-Au-Ag + Mn-Cu	Wayoff M et al., 1988			X
Manganèse-cobalt + Magnésium	Salducci J et al., 1981			X
	Planche D et al., 1987			X
Zinc-nickel-cobalt	Bernheim P et al., 1984			X

F- Tolérance, effets indésirables des oligoéléments et complexes

La tolérance et les effets indésirables des traitements oligoélémentaires ont été surveillés dans l'ensemble des études incluses dans cette revue.

D'après les conclusions des auteurs des méta-analyses sur le picolinate de chrome [50, 76], aucune preuve scientifique fiable ne permettait de s'assurer de l'innocuité des suppléments en PCr chez des adultes en surpoids ou obèses.

D'après les ECR de notre revue, tous les oligoéléments et complexes ont bien été tolérés par les patients. Aucun incident majeur en lien avec le traitement n'a été rapporté, excepté quelques effets secondaires digestifs bénins, concernant le cuivre (gastralgie, nausée, pyrosis) et le zinc (anorexie, nausée, diarrhée, gastralgie, douleur abdominale). [51, 53, 54]

II- Validité externe

▪ Le chrome

Une thèse, revue systématique de la littérature, réalisée par deux étudiantes, soutenue en 2010, traitait de l'intérêt et des limites de la supplémentation en chrome dont les données incluses

allaient jusqu'en janvier 2009 [20]. Depuis de nouveaux essais cliniques et une méta-analyse ont été menés.

De nombreuses études et articles ont été lus pour étayer l'effet du chrome sur l'organisme humain [11, 20, 50, 63, 77, 78, 79]. Pour les besoins de ce type de travail et afin d'être concis, nous ne développerons pas l'ensemble de la littérature existante au sujet du chrome, disponible sur les différentes bases de données (PubMed, Cochrane, Embase pour les principales).

Parmi les études intéressantes, faisant suite à la thèse de Cotte A et Durant A [20], deux articles ont attiré notre attention. Nous avons choisis de ne pas les inclure car les intervenants et la population étudiée étaient d'origine asiatique.

Une étude pilote publiée en 2009 [65], évaluait les effets du picolinate de chrome (1000 µg/jour), associé à une éducation nutritionnelle, sur la perte de poids d'individus asiatiques obèses. Cet essai contrôlé, randomisé en double aveugle, versus placebo, a été effectué chez 80 patients dont l'IMC moyen était supérieur à 25, recevant 6 mois de traitement et 3 mois d'éducation nutritionnelle passive. Aux termes de l'étude, les auteurs conclurent que la supplémentation en chrome en combinaison avec une éducation nutritionnelle n'a pas affecté la perte de poids dans ce type de population. De même, l'instauration de picolinate de chrome n'a pas fait varier la masse d'adiposité centrale.

Une méta-analyse publiée en 2013 [76], réalisée par une équipe chinoise, repris le même concept que la méta-analyse incluse dans notre travail [50], en ciblant les essais cliniques menés sur des sujets obèses uniquement dont une part était issue d'une population asiatique. Neuf essais cliniques ont été inclus dans leur analyse, dont 6 en commun avec la méta-analyse de Pittler [50] et 3 menés sur une population asiatique. Toutes leurs études n'utilisaient pas la même dose de picolinate de chrome (de 200 à 1000 µg/jour). Les auteurs ont également rapportés que les 6 essais en communs avec la méta-analyse de Pittler et al., étaient de faible niveau de preuve. Concernant les effets secondaires du picolinate de chrome, 3 de leurs études traitaient ce critère. Au total, deux effets indésirables graves ont été rapportés chez deux sujets ayant pris 1000 µg de chrome par jour et un effet indésirable grave pour une prise de 400 µg par jour. La conclusion finale de cette méta-analyse stipulait qu'aucune preuve fiable n'avait été trouvée pour orienter les décisions définitives concernant l'efficacité et l'innocuité des suppléments en PCr chez des adultes en surpoids ou obèse.

- Le cuivre

Le seul et unique essai contrôlé randomisé en double-aveugle, dont l'intervention portait sur l'administration per os de cuivre, a été inclus dans notre revue [51]. Dès lors, aucune validité externe n'est rapportée pour cette étude. Néanmoins il existe bien des études cliniques menées sur l'effet du cuivre en association à d'autres éléments, comme le zinc, le manganèse et le fer, dans divers domaines, biologiques, métaboliques pour la plupart (recherches PubMed, Cochrane, Embase).

- Le lithium

Nombreuses sont les études portant sur le lithium à hautes doses dans le traitement de pathologies psychiatriques et en particulier de la bipolarité. L'effet du lithium a également été étudié dans d'autres domaines in vitro et in vivo, tel que son impact moléculaire, métabolique, en néphrologie, cardiologie, néonatalogie et autres. Mais dans le contexte de l'oligothérapie, le lithium doit être utilisé à faibles doses.

Le lithium à faibles doses, a fait l'objet d'un seul essai contrôlé randomisé en double-aveugle, depuis 1980 [52]. Dans leur article, les auteurs Vandepuy Y et al., évoquaient deux études épidémiologiques américaines menées sur le lithium en oligothérapie. Les conclusions de ces deux études étaient opposées. L'une concluait sur l'absence de liaison entre le taux de lithium dans l'eau de boisson et le nombre d'hospitalisation en psychiatrie en Caroline du Nord. Et la seconde, au Texas, montrait l'efficacité du lithium Oligosol® dans le traitement de l'anxiété au cours du sevrage en benzodiazépines. Ces deux études ne sont pas ressorties de notre recherche bibliographique.

- Le zinc

La littérature dénombre 13 études comparatives sur les sels de zinc et le traitement de l'acné, 9 versus placebo, 2 versus tétracycline, 1 versus minocycline. Seules 3 études ont traitées du gluconate de zinc, les 10 autres traitants du sulfate de zinc.

La première étude répertoriée datait de 1970. Elle évoquait le cas d'un chirurgien australien qui fut le constat d'une amélioration de l'acné de patients traités par des sels de zinc [53]. Puis en 1974, le médecin Michaëlsson traita l'acné d'un patient atteint d'acrodermatite entéropathique par sulfate de zinc [80].

La comparaison des résultats de ces 13 études était délicate aux vues de leurs divergences, telles que la formule chimique de sel de zinc employée, la dose administrée et la durée de traitement.

Seule une étude, de faible niveau de preuve [71], étaye la validité externe de notre littérature au sujet du gluconate de zinc, corroborant les conclusions des deux études incluses [53, 54].

- Cuivre-or-argent

Nous avons inclus le seul article, relatant les résultats de 3 essais contrôlés randomisés en double-aveugle, au sujet du cuivre-or-argent dans le traitement de l'asthénie fonctionnelle [55]. Une étude, parue la même année [57], comprenait du cuivre-or-argent dans son protocole d'intervention en association au manganèse-cuivre. Néanmoins, le domaine d'application clinique et le type de population concernée par l'étude étaient totalement différents (infections récidivantes de l'enfant).

Suites aux interrogations des bases de données, en dehors des articles inclus dans notre travail [55, 57], aucun article ne mentionnait ce trio d'éléments. Ainsi, la validité externe de l'étude de Nguyen-Duc et al., ne pouvait pas s'établir.

- Cuivre-or-argent + Manganèse-cuivre

Cette association de complexes a également fait l'objet d'une seule étude, incluse dans cette revue [57]. Le précédent article cité au dessus, sur le cuivre-or-argent [55], ne traitait pas du même champ d'application et les caractéristiques de la population étudiée étaient différentes.

- Manganèse-cobalt + Magnésium

Aucune étude jusqu'à aujourd'hui, n'a eu pour intervention l'usage seul du complexe manganèse-cobalt. Seuls deux articles traitaient ce complexe, en association au minéral, magnésium, dans un contexte pathologique commun, l'un était un essai thérapeutique [75], l'autre un ECRDA inclus dans notre revue [56].

L'essai thérapeutique, antérieur à l'ECR, évaluait une association de manganèse-cobalt et magnésium sur la symptomatologie spasmodique de patients atteints de colopathie fonctionnelle [75]. Les critères de jugement étaient de trois ordres : clinique, électromyographique et biologique. Cet essai était de faible puissance (N=30 ; F=25 ; H=5) et comprenait de nombreuses anomalies méthodologiques (absences d'indices de confiance ; biais de sélection, de mesure, d'analyse). Les auteurs ont conclu uniquement sur le critère clinique, seul critère aux résultats hautement positifs. Des principaux résultats nous avons retenu que le Mn-Cu + Mg, à raison de 2 prises chacun par jour sur 2 mois, a démontré une amélioration clinique dans 83% des cas, une normalisation de l'électromyogramme dans 59% des cas, ainsi qu'une augmentation des taux de magnésium intra-érythrocytaire dans 83% des cas, sachant que 85% des patients étaient carencés en magnésium au début de l'essai. Vu la typologie de cet essai, la grande incertitude de biais et le faible effectif, la preuve de l'efficacité de l'association Mn-Co + Mg, ne fut pas probante.

Nombreuses sont les études au sujet du magnésium, tant sur son métabolisme que de son intérêt dans le traitement ou la prévention de nombreuses pathologies (fibromyalgie [81], syndromes anxio-dépressifs [82], prévention des pathologies cardio-vasculaires [83], etc.). Le magnésium étant un minéral et non un oligoélément, nous ne nous sommes pas étendus à son sujet.

- Le zinc-nickel-cobalt

Un article, paru 25 ans après l'étude de Bernheim et al., faisait le point sur l'état des connaissances concernant l'intérêt des oligo-éléments zinc, nickel, cobalt, dans la gestion de la surcharge pondérale [30].

Dans cet article, les auteurs s'appuyèrent sur le résultat des deux seuls essais cliniques [58], en complétant leur argumentation par des études in vivo, in vitro et issues de la recherche fondamentale. Leurs conclusions mettaient en avant ces trois oligoéléments (Zn, Ni, Co) quant à leur apport bénéfique sur la perte de poids et la limitation des processus inflammatoires du tissu adipeux [30].

En dehors de l'étude incluse, aucun autre essai clinique n'est ressorti de nos recherches sur le complexe zinc-nickel-cobalt.

CONCLUSION

Considérée comme une médecine douce, l'oligothérapie a pour vocation d'être un soutien thérapeutique, se basant sur de petites doses d'oligoéléments, comme principes actifs (oligoéléments sous forme ionisée).

Les produits « oligoéléments » se différencient de l'homéopathie. Ils répondent aux mêmes procédés de fabrication qu'un médicament, contenant tous une quantité pondérable de principes actifs (oligoéléments), reproductible dont la posologie répond à un protocole strict. L'oligothérapie orale possède une large gamme de produits. Nous comptons 10 oligoéléments simples (Bi, Cr, Cu, Fe, F, I, Li, Mn, Se, Zn) et 4 complexes élémentaires (Mn-Co, Mn-Cu, Cu-Au-Ag, Zi-Ni-Co), principaux représentants de l'oligothérapie orale. Nous nous sommes concentrés sur 7 oligoéléments (Bi, Cr, Cu, Li, Mn, Se, Zn) et les complexes.

Chaque oligoélément et chaque complexe, a fait l'objet d'une recherche bibliographique d'essais cliniques randomisés et méta-analyses, pour évaluer l'efficacité de l'oligothérapie orale.

Par ailleurs, le champ d'application étant vaste, il est apparu plus judicieux de tenir compte de l'efficacité de chaque oligoélément ou complexe, indépendamment les uns des autres.

Au niveau des résultats, le chrome fut l'oligoélément possédant la plus riche et la plus dense bibliographie. Venait ensuite le zinc, comptant une dizaine d'études à son actif. Concernant les derniers oligoéléments et complexes, on peut déplorer un manque d'études (1 à 3 études par actif) et des essais cliniques datés. Aucune étude n'a été incluse au sujet du bismuth, du manganèse et du sélénium, par manquement ou par discordance avec notre sujet.

En dehors de la méta-analyse sur le chrome, toutes les études présentaient un résultat positif en faveur de l'oligothérapie. L'ensemble de ces résultats se devait d'être interprété avec précaution, vu la faible puissance et la faible qualité méthodologique des études, ainsi qu'une probable responsabilité de l'effet placebo sur la positivité des résultats. L'impact de cet effet placebo serait également à démontrer et à évaluer. Par ailleurs, nous avons constaté que l'ensemble des études, exceptée une, concernaient des adultes.

D'après cette revue de la littérature, aucune preuve fiable et robuste n'a été constatée pour conclure sur l'efficacité des traitements oraux en oligothérapie. Il semble tout de même, que les oligoéléments et complexes étudiés ont été bien tolérés et les rares effets indésirables rapportés étaient bénins.

L'oligothérapie dont le fondement, reste essentiellement empirique, semble tout de même être intéressant dans la prise en charge de certaines pathologies, notamment fonctionnelles et permet d'élargir l'arsenal thérapeutique du médecin généraliste.

In fine, l'oligothérapie orale, pourtant ancestrale, nécessite incontestablement d'être soumise à de nouvelles études plus robustes. La recommandation de cette méthode utilisant les oligoéléments, doit se faire en conscience et en connaissance de ses limites.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Agence Française de Sécurité sanitaire des Aliments (AFSSA). Coordonateur Martin Ambroise. Apports nutritionnels conseillés pour la population françaises, 3^{ème} éd, éditions Tec et Doc, Paris, 2001, 610p.
- [2] Collège Des Enseignants De Nutrition (CEN). Les oligo-éléments. Extrait de : *Le précis des oligoéléments*. Michel, R. Monaco, 98000, France: 2010. Editions Alpen. Support de cours Date de création du document 2010-2011.
- [3] DUPOUY André, Oligothérapie – Précis de clinique et de thérapeutique, Paris, éditions Maloine, 1988, 320 pages.
- [4] AGETTP.J. Physiology and metabolism of essential trace elements: an outline. Clin. Endocrinol Metab., 1985, 14 : p 513-543. PMID: 390579
- [5] SCTRICK L. L'oligothérapie exactement - Traité de l'utilisation thérapeutique des oligoéléments et macroéléments minéraux. Limoges: Roger Jollois, 1991, 312 p.
- [6] LAROUSSE. Encyclopédie Larousse en ligne – oligoélément. [En ligne]. Consulté le 01 oct 2016 [cité le 12 dec 16]. Disponible : <http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/oligoélément/74712>
- [7] VIDAL, Le dictionnaire, 2016, 91^{ème} édition, Vidal-France, 3087 p.
- [8] HIRSCH Martin. Avis de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments relatif à l'évaluation des risques liés à l'utilisation des sels de cobalt dans les aliments pour animaux et les médicaments vétérinaires , Afssa – Saisine n°2002-SA-0182, Maisons-Alfort, le 2 décembre 2002.
- [9] HENRY M. (s.d.). *Absorption des minéraux-Pr Marc HENRY*. 2015. [En ligne]. Consulté le 01 dec 2016 [cité le 12 dec 16]. Disponible : [www.prmarchenry.blogspot.fr: https://prmachenry.blogspot.fr/2015/02/absorption-des-mineraux.html](http://www.prmarchenry.blogspot.fr/2015/02/absorption-des-mineraux.html)
- [10] CSS. Avis du Conseil supérieur de la santé N°9164 et 9174. Recommandations nutritionnelles pour la Belgique-révision 2015-2016. Partie I : vitamines et oligo-éléments. Version adaptée du 30/10/2015, 116 pages.
- [11] ROUSSEL M. Le précis des oligoéléments. Les minéraux et oligoéléments essentiels à notre santé. Editions Alpen Monaco, 2010, 95 pages.
- [12] ASSOUN Christian. Les oligoéléments- Historique de la découverte, 18.04.2007 [En ligne]. Consulté le 10/12/2016 [cité le 12/12/16]. Disponible : <http://www.glycan-shop.com/doc/historiqueoligo.pdf>
- [13] DION Sarah, DEMATTEI Marie-Véronique and RENAULT Sylvaine. Les domaines à doigts de zinc - Vers la modification de la structure et de l'activité des génomes Med Sci (Paris). 2007 October; 23(10): 834-839.
- [14] HOPPENOT, I. *Le rôle des oligo-éléments dans le système immunitaire - Les défis de la nutrition*. 2015 [En ligne]. Consulté le 02 dec 2016 [cité le 12 dec 16]. Disponible : <http://www.lequotidiendumedecin.fr/fiche-pratique/2015/07/14/le-role-des-oligo-elements-dans-la-defense-immunitaire-765171>
- [15] EFSA, 2015 EFSA - European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for calcium. Parma: EFSA; 2015
- [16] DOUART J-P. L'oligothérapie en pathologie fonctionnelle – données scientifiques et cliniques. Paris: Maloine, 1994, 293p.
- [17] PERECK Stéphane. Les éléments de chimie, 2012-2013. [Internet]. Consulté le 16 fev 2016 [Cité le 03 dec 16]. Disponible : <http://www.elementschimiques.fr/?fr/outils/a-propos>
- [18] ANDERSON R.A. Nutritional factors influencing the glucose/insulin system: chromium. J. Am. Coll Nutr., 1997, 16 :404-410.
- [19] ANDERSON R.-A., ROUSSEL A.-M., Chrome et sensibilité à l'insuline, Médecine et Nutrition, 2005, Volume 41, N°1, P21-28

- [20] COTTE A., DURET A. « Le chrome trivalent : intérêts et limites des suppléments ». Grenoble, France : Université Joseph Fourier ; 2010 ; 124 pages.
- [21] MIRANDA E.R., DEY C.S. Effect of chromium and zinc on insulin signaling in skeletal muscle cells. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2004, 101 : 19-36.
- [22] QIAO W., PENG Z., WANG Z., WEI J., ZHOU A. Chromium improves glucose uptake and metabolism through upregulating the mRNA levels of IR, GLUT4, GS, and UCP3 in skeletal muscle cells. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2009, 131: 133-142.
- [23] EVANS GW, BOWMAN TD. Chromium picolinate increases membrane fluidity and rate of insulin internalization. *J. Inorg. Biochem.*, 1992. 46: 243-250
- [24] CHEN G., LIU P., PATTAR G.R., et al. Chromium activates glucose transporter 4 trafficking and enhances insulin-stimulated glucose transport in 3T3-L1 adipocytes via a cholesterol- dependent mechanism. *Mol. Endocrinol.*, 2006, 20 : 857-870.
- [25] DOCHERTY JP, SACK DA, ROFFMAN M, FINCH M, KOMOROWSKI JR. A double-blind, placebo-controlled, exploratory trial of chromium picolinate in atypical depression: effect on carbohydrate craving. *J Psychiatr. Pract.* 2005 Sep; 11(5):302-14.
- [26] KRİKORIAN R, ELIASSEN JC, BOESPFLUG EL, NASH TA, SHIDLER MD. Improved cognitive-cerebral function in older adults with chromium supplementation. *Nutr Neurosci.* 2010 Jun; 13(3):116-22
- [27] APFELBAUM M., R. M. *Diététique et nutrition 7ème édition* (Vol. 7ème édition). 2009 Paris, Lille: Elsevier Masson, 2009. 509 pages, p :118-124.
- [28] Découverte et étymologie des éléments - Sciences-en-ligne, Paris, 2002 [En ligne]. [Internet]. Consulté le 07 fev 2016 [Cité le 07 fev 17]. Disponible: http://www.sciences-en-ligne.com/DIST/Data/Ressources/lic2/chimie/chi_gen/cpem/cpem_elements.htm
- [29] Biomnis. Cobalt, Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées- cobalt, 2012, 1 page. [En ligne]. Consulté le 16 nov 2016 [Cité le 02 dec 16]. Disponible: <http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/COBALT.pdf>
- [30] TOURNIÈRE F., ROMIER B., LANDRIER J.F. Intérêt des oligo-éléments zinc, nickel, cobalt dans la gestion de la surcharge pondérale. *La Phytothérapie Européenne / Mars-Avril 2013*, p. 18-23.
- [31] Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SnFGE). Physiopathologie et génétique de la maladie de Wilson, Hépatogastro & oncologie digestive, Volume 4, numéro 6, Novembre-Décembre 1997, Edition John Libbey Eurotext,
- [32] TAPIERO H. Les oligoéléments : prévention des maladies humaines. Paris : éd. Médicales et scientifiques EDK, 2005, 53 pages.
- [33] JAOUEN Klervia. Les isotopes des métaux de transition (Cu, Fe, Zn) au service de l'anthropologie. Lyon, France : Université de Lyon - Ecole Normale Supérieure de Lyon, 2013, 359 Pages.
- [34] DAOUST Alexia. IRM du manganèse, couplage à l'imagerie physique par microsonde synchrotron pour optimiser l'imagerie fonctionnelle du transport neuronal. Grenoble, France : Université Joseph Fourier, 2012, 226 pages.
- [35] ASCHNER, M., LUKEY, B., TREMBLAY, A. The Manganese Health Research Program (MHRP): status report and future research needs and directions. *Neurotoxicology* , 2006, 27, 733-736.
- [36] LANDRY Y., BRONNER C., GIES J.P., MOUSLI M. Effet inhibiteur des cations divalents sur la sécrétion mastocytaire. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Organe de la Société Française d'Allergologie.* Extrait de « Allergologie », n°2, 1993, p. 146-150.
- [37] RAYMAN MP. Selenium and human health. *The Lancet.* February 29, 2012.
- [38] LÉONARD F. Oligoéléments et peau. *La Phytothérapie Européenne / janvier-Février 2014*, p.14-22.
- [39] BARUTHIO F. Assurance de qualité de l'analyse des éléments trace en biologie. Paris : Lavoisier Tec & Doc, 1997.
- [40] BIOMNIS. Manganèse, Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées- manganèse, 2013, 2 pages [En ligne]. Consulté le 16 nov 2016. Disponible: <http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/MANGANESE.pdf>
- [41] BRIGO B. La logique des oligoéléments. 2ed. Boiron S.A France, 1993, 408 p.

- [42] STEPHAN F., REVUZ J. Sels de zinc en dermatologie. Revue générale. Tiré à part de Ann Dermatol Venereol 2004 ; 131 : 455-460.
- [43] ARNAUDJ., FAVIER A. Les oligoéléments en médecine et biologie. Le Zinc. Paris : Lavoisier Tec & Doc, 1991, p 347-397.
- [44] DRENO B., BLOUIN E., MOYSE D. Gluconate de lithium gel à 8 p.100 dans le traitement de la dermatite séborrhéique. Revue générale Ann Dermatol Venereol, 2007, 134: 347-351.
- [45] PRADAD AS. Clinical manifestation of zinc deficiency. Annu Rev Nutr., 1985; 5: 341-63.
- [46] LAURENT Olivier. Comment se soigner avec les oligo-éléments. Rôle actif des oligo-éléments, leur présence dans l'alimentation quotidienne. Editions De Vecchi, S.A.-Paris, 1999, 158 pages.
- [47] Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011.
- [48] HAS. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations, janvier 2000. [En ligne]. Consulté le 20 mai 2017 [Cité le 21 mai 2017]. Disponible: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>
- [49] MeSH - Medical Subject Headings. Last reviewed 09-fev-2017 [en ligne]. [Internet]. Consulté le 10 sept 2016 [Cité le 21 mai 2017]. Disponible: <https://www.nlm.nih.gov/mesh/#>
- [50] PITTLER MH, STEVINSON C, ERNST E. Chromium picolinate for reducing body weight: meta-analysis of randomized trials. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003 Apr;27(4):522-9.
- [51] RICHARD-MICELI C., MAZIÈRES B., DOUGADOS M. Evaluation du cuivre dans le traitement de la gonarthrose. Réflexions Rhumatologiques. Tiré à part du n°28, Tome 4, Avril 2000.
- [52] VANDEPUT Y., BERNHEIM P., LEYRIS J. Anxiété mineure et Lithium Oligosol®. Impact médecin, tiré à part du n°51, 16 mars 1990, P. 2-4.
- [53] REVUZ J., PR AMBLARD P., DRENO B., LORETTE G., ORTONNE J.P., PUISSA. Efficacité du gluconate de zinc dans le traitement de l'acné inflammatoire. Etude randomisée en double insu contre produit de référence (tétracycline). Abstract Dermato Hebdo, n°77, semaine du 30 avril 1990, tiré à part, 4p.
- [54] DREBO B., MOYSE D., MOHSEN A., AMPLARD P., et al. Multicenter Randomized Comparative, Double-Blind Controlled Clinical trial of the safety and Efficacy of Zinc Gluconate versus Minocycle Hydrochloride in the Treatment of Inflammatory Acne vulgaris. Dermatology 2001 ; 203 : 135-140.
- [55] NGUYEN-DUC, DAIEFF N. Cuivre-Or-Argent Oligosol® dans le traitement de l'asthénie fonctionnelle du sujet âgé et du convalescent. Résultats de trois essais cliniques en faveur d'un traitement de deux mois. La Gazette Médicale, tome 95, n°33, du 07 au 13 novembre 1988.
- [56] PLANCHE D., DAIEFF N., SALDUCCI J. Essai clinique contrôlé d'une association : Manganèse-Cobalt Oligosol® dans les manifestations cliniques, biologiques et électromyographiques de la spasmophile observée au cours de la colopathie fonctionnelle. Revue Française de gastro-Entérologie, n°225, Tome XXIII, janvier 1987, p. 341-346.
- [57] COZE J.F., GIRAUD R. Utilisation du Manganèse-Cuivre Oligosol® dans le traitement des pharyngites chroniques. Extrait de la Semaine des Hôpitaux de Paris, n°57 (21_22/23-24), 1981, p. 1139-1143.
- [58] WAYOFF M., DAIEFF N. Cuivre-Or-Argent associé au Manganèse-Cuivre Oligosol® dans la prévention des infections ORL récidivantes de l'enfant. Etude comparative contre placebo. Les Cahiers d'O.R.L., n°7, tome XXIII, 1998, p. 507-510.
- [59] BERNHEIM P., SIROT S. Zinc-Nickel-Cobalt Oligosol et surcharge pondérale. Résultats de deux études comparatives contre placebo. Impact Médecin. 1984 ; 279 : 77-81.
- [60] CNU Santé. Recommandations [Internet]. Consulté le 28 mai 2017 [Cité le 07 juil 2017]. Disponible : <http://www.cpcnu.fr/web/sous-section-5103/recommandations-recrutement>
- [61] STEARNS DM. Is chromium a trace essential metal? Biofactors. 2000;11(3):149-62.
- [62] COWBURN G, HILLSDON M, HANKEY CR. Obesity management by life-style strategies. Br Med Bull. 1997;53(2):389-408.

- [63] VINCENT J.B. The potential value and potential toxicity of chromium picolinate as a nutritional supplement, weight loss agent, and muscle development agent. *Sports Med.*, 2003, 33: 213-230.
- [64] NISSEN SL, SHARP RL. Effect of dietary supplements on lean mass and strength gains with resistance exercise: a meta-analysis. *J Appl Physiol* (1985). 2003 Feb;94(2):651-9.
- [65] YAZAKI Y, FARIDI Z, MA Y, ALI A, NORTHRUP V, NJIKE VY, LIBERTI L, KATZ DL. A pilot study of chromium picolinate for weight loss. *J Altern Complement Med.* 2010 Mar; 16 (3):291-9.
- [66] SCUDERI P. Differential effet of copper and zinc on human peripheral blood monocyte cytokine secretion. *Cell Immunol* 1990; 126: 391-405.
- [67] AIGNER T, VORNHEM SI, ZEILER G, DUDHIA J, VON DER MARK K, BAYLISS T. Supression of cartilage matrix gene expression in upper zone chondrocytes of osteoarthritic catilage. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 562-569.
- [68] VIALA Robert. Intérêt du lithium à doses modérées. *La Phytothérapie Européenne / Janvier-Février 2013*, p. 11-16.
- [69] BINET Claude, *Oligo-éléments et oligothérapie*, Éd. Dangles, 2007, 362p.
- [70] STEPHAN F., REVUZ J. Sels de zinc en dermatologie. *Revue générale. Tiré à part de Ann Dermatol Venereol* 2004 ; 131 : 455-460.
- [71] DREBO B., AMBLARD P., AGACHE P., SIROT S., LITOUX P. Low Doses of Zinc Gluconate for Inflammatory Acne. *Acta Derm Venereol (Stockh)* n°69, 1989. p. 541-543.
- [72] FAA G, GEROSA C, FANNI D, LACHOWICZ JI, NURCHI VM. Gold - Old Drug With New Potentials. *Curr Med Chem.* 2017 Mar 29.
- [73] RASTOGI SK., RUTLEDGE VJ., GIBSON C., NEWCOMBE DA. et al. Ag colloids and Ag clusters over EDAPTMS-coated silica nanoparticules: synthesis, characterization, and antibacterial activity against escheriachia coli. *Nanomedecine.* 2011 Jun; 7(3): 305-14.
- [74] TRAN PL, HUYNH E, HAMOOD AN, DE SOUZA A, MEHTA D, MOELLER KW, MOELLER CD, MORGAN M, REID TW. The ability of a colloidal silver gel wound dressing to kill bacteria in vitro and in vivo. *J Wound Care.* 2017 Apr 1; 26(sup4):S16-S24.
- [75] SALDUCCI J., PLANCHE D. Essai thérapeutique chez les spasmophiles. Extrait de *La Semaine des Hôpitaux de Paris*, 58 (36), 1982, p. 2097-2100.
- [76] TIAN H, GUO X, WANG X, HE Z, SUN R, GE S, ZHANG Z. Chromium picolinate supplementation for overweight or obese adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 29; (11):CD010063.
- [77] ALTHUIS MD, JORDAN NE, LUDINGTON EA, WITTES JT. Glucose and insulin reponses to dietary chromium supplement: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, 76, 148-155.
- [78] VINCENT J.B. The bioinorganic chemistry of chromium (III). *Polyhedron*, 2001, 20: 1-26.
- [79] SALA M, BREITHAUP T, BULIK CM, HAMER RM, LA VIA MC, BROWNLEY KA. A Double-Blind, Randomized Pilot Trial of Chromium Picolinate for Overweight Individuals with Binge-Eating Disorder: Effects on Glucose Regulation. *J Diet Suppl.* 2017 Mar 4; 14(2):191-199.
- [80] MICHAËLSSON G. Zinc therapy in acrodermatitis enteropathica. *Acta Derm Venereol.* 1974; 54(5):377-81.
- [81] BAGIS S, KARABIBER M, AS I, TAMER L, ERDOGAN C, ATALAY A. Is magnesium citrate treatment effective on pain, clinical parameters and functional status in patients with fibromyalgia? *Rheumatol Int.* 2013 Jan;33(1):167-72.
- [82] BARRAGÁN-RODRÍGUEZ L, RODRÍGUEZ-MORÁN M, GUERRERO-ROMERO F. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. *Magnes Res.* 2008 Dec;21(4):218-23.
- [83] KOLTE D, VIJAYARAGHAVAN K, KHERA S, SICA DA, FRISHMAN WH. Role of magnesium in cardiovascular diseases. *Cardiol Rev.* 2014 Jul-Aug;22(4):182-92.

- [84] APFELBAUM M., R. M. Diététique et nutrition 7ème édition. Paris: Elsevier Masson, 2009, p :118-124.
- [85] BROUWER C. Cobalt - Journal International de Santé au Travail, 2008 [En ligne]. Consulté le 12 fev 2017 [Cité le 12 fev 2017]. Disponible : <http://www.journalsantetravail.net/index.php?title=Cobalt>
- [86] MERTZ, W. Risk Assessment of Essential Trace Elements: New Approaches to Setting Recommended Dietary Allowances and Safety Limits. 2009. Nutrition Reviews 53, 179–185.
- [87] BARBAROT S., M.D., CHANTIER E., KUSTER A., et al. Symptomatic Acquired Zinc Deficiency in At-Risk Premature Infants : High Dose Preventive Supplementation Is Necessary. Pediatric dermatology, volume 4, 2010, p. 380-383.
- [88] CHAPUIS P. Les oligoéléments en médecine et biologie, *le zinc*, Ed. Lavoisier Tec & Doc, 1991, p. 347-397.
- [89] BIOMNIS. Chrome, Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées- chrome, 2013, 2 pages [En ligne]. Consulté le 16 nov 2016. Disponible: <http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/CHROME.pdf>
- [90] BIOMNIS. Sélénium, Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées- sélénium, 2013, 2 pages [En ligne]. Consulté le 16 nov 2016. Disponible: <http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/SELENIUM.pdf>
- [91] BIOMNIS. Zinc, Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées- zinc, 2013, 3 pages. [En ligne]. Consulté le 16 nov 2016 [Cité le 16 nov 2016]. Disponible : <http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/ZINC.pdf>
- [92] HELLER Julia. Les valeurs thérapeutiques des oligoéléments. Les Editions Quebecor, 2000, 159 p.

Annexes

Annexe 1 : Teneur en éléments chimiques fréquemment retrouvés dans l'organisme humain en gramme par kilogramme de poids corporel

[2, 84]

MACROÉLÉMENTS		
Teneur supérieure à 0,001 g / Kg de poids corporel		
Élément majeur	Teneur selon Henry Schroeder en g/kg de poids corporel	Teneur selon Daniel Kieffer en g/kg de poids corporel
Oxygène	624,3	650
Carbone	211,5	180
Hydrogène	98,6	100
Azote	31,0	30
Calcium	19,0	15
Phosphore	9,5	10
Potassium	2,3	2
Souffre	1,6	2,5
Sodium	0,8	1,5
Chlore	0,8	1,5
Magnésium	0,27	0,5
MICROÉLÉMENTS		
Teneur comprise entre 0,01g et 0,001g par Kg de poids corporel		
Oligoéléments	Teneur moyenne selon Henry Schroeder en g/kg de poids corporel	Teneur selon Daniel Kieffer en g/kg de poids corporel
Fer	0,06	0,06
Fluor	0,037	0,037
Zinc	0,033	0,033
OLIGOÉLÉMENTS		
Teneur inférieure à 0,001g par Kg de poids corporel		
Oligoélément	Teneur selon Henry Schroeder en g/kg de poids corporel	Teneur selon Daniel Kieffer en g/kg de poids corporel
Cuivre	0,001	0,00142
Aluminium	0,001	0,00142
Vanadium	0,0003	0,0002857
Iode	0,0002	0,000428
Sélénium	0,0002	0,000287
Manganèse	0,0002	0,000287
Molybdène	0,0001	0,0001
Nickel	0,0001	
Chrome	0,00002	
Cobalt	0,00002	

Annexe 2 : Métabolisme des oligoéléments

	Absorption	Transport - Distribution dans l'organisme	Excrétion
Cr [20, 19, 39]	<u>Processus mal connus</u> Le chrome Cr ³⁺ est absorbé par diffusion simple passive transmembranaire, une absorption active n'est pas à exclure.	<u>Transporteurs vasculaires du chrome :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Transferrine - Albumine - Globulines alpha et beta - Lipoprotéines - Intra-érythrocytaire (plus petite fraction) <u>La distribution du chrome :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Os - Foie - Rate - Poumons - Reins - Muscles (stockage) - Tissu adipeux (stockage) 	80% éliminé par voie rénale 10% par la bile Le reste par la sueur, les ongles, les cheveux et lait maternel
Co [8, 10, 85]	<u>3 voies d'absorption:</u> <ul style="list-style-type: none"> - la voie digestive (transport passif et actif) - la voie cutanée - la voie 	<u>Transporteurs sanguins du cobalt:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Albumine (5-12% du cobalt en circulation) - Au sein des globules rouges, empruntant la même voie d'absorption transmembranaire que le fer et le calcium. Ubiquitaire dans l'organisme. <u>Organes et tissus à haute teneur en Co :</u> le foie, les reins, la thyroïde, les poumons, le pancréas, le cœur, et, avec une teneur moindre, les os, et les muscles striés.	90% éliminé dans les urines 10 % restant dans l'organisme durant quelques années
Cu [10, 31, 32, 33, 34]	<u>Sites d'absorption du cuivre :</u> Estomac et Intestin grêle <u>Transfert intracellulaire du cuivre se fait :</u> <ul style="list-style-type: none"> - par transport passif (diffusion simple ou activée) - par transport actif : via une protéine intra-membranaire : la CTR1 ou via le transporteur Nramp2 des cellules en brosses intestinales. 	<u>Transport vasculaire du cuivre :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Albumine (10 à 20% du cuivre plasmatique) - Transporteurs spécifiques du cuivre : CTR1h, Ctr1 (forte affinité pour le cuivre) et h Ctr2 (faible affinité pour le cuivre) : distribuent le cuivre au foie, au cœur, au pancréas, au tube digestif, au cerveau et aux muscles striés - Céruloplasmine (ferroxidase glycosylée) : transport de 95% du cuivre plasmatique vers les reins et le foie - Transcupréine : macroglobuline plasmatique (α macroglobuline possédants des histidines) : transport du cuivre vers le foie et les reins - Complexe Cuivre-di-histidine plasmatique 80% du cuivre intra-hépatocytaire va se lier à 3 types de protéines, servant au stockage intracellulaire du cuivre et à son intégration du cuivre à diverses enzymes : <ul style="list-style-type: none"> - Métallothionéines cytosoliques et lysosomales, 	Elimination rénale et Via les glandes salivaires et le pancréas

		<ul style="list-style-type: none"> - Cuprophylline (NB : surcharge de ces protéines, saturées en cuivre dans la maladie de Wilson). <p>Distribution du cuivre dans l'organisme : ubiquitaire.</p>	
<p>Mn</p> <p>[34, 86]</p>	<p><u>Deux voies d'absorption digestives :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Transport passif : se fait soit par (diffusion simple ou facilitée) - Transport actif, ATP-dépendant (rendement supérieur au transport passif) via entre autres : une protéine lysosomale membranaire de type 5, la transferrine, la protéine ZIP, la protéine DMT-1 	<p><u>Transport vasculaire du manganèse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - lié à l'acide citrique plasmatique - Transporteurs aspécifiques : l'albumine, les macroglobulines - via des transporteurs de métaux : transferrine, ZIP, DMT-1 - Fraction libre plasmatique <p><u>Distribution dans l'organisme : ubiquitaire</u></p> <p>Concentration variable d'un tissu à un autre :</p> <ul style="list-style-type: none"> - teneur forte en manganèse : le foie, les reins, le pancréas, les glandes surrénales, - teneur intermédiaire en manganèse : système nerveux centrale, le cœur - teneur moindre : tissus cartilagineux et osseux, tissu adipeux. 	<p><u>Excrétion du Mn absorbé par:</u></p> <p>Voie rénale La sueur, le lait maternel Les cheveux.</p>
<p>Se</p> <p>[37, 38, 39]</p>	<p>Absorbé dans l'intestin grêle, par transport actif principalement, sous forme de Se-MET majoritairement, empruntant la voie de transport actif des acides aminés, sodium-dépendant.</p>	<p><u>Transport vasculaire du sélénium :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sous forme complexée à un acide aminé - Albumine - Intra-érythrocytaire <p>La finalité de la présence du sélénium dans l'organisme est la constitution de 3 groupes de <u>séleprotéines</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glutathion-péroxydases (GSH-Px) : GSH-Px1, GSH-Px2, GSH-Px3 et GSH-Px4, - Thiorédoxines (dont la thiorédoxine et la thiorédoxine réductase) - Groupe des types I-iodothyronine 5'-désidase <p><u>Distribution organique du sélénium</u> : ubiquitaire.</p> <p>La plus forte concentration de sélénium se trouve dans les cheveux et les ongles, sous forme de Se-MET.</p>	<p><u>Excrétion via :</u></p> <p>Les cheveux et les ongles</p> <p>La voie rénale</p>
<p>Zc</p> <p>[32, 33, 38, 87, 88]</p>	<p>Mécanismes mal connus.</p> <p><u>Absorption digestive</u> dont la majeure partie via la partie terminale du duodénum, et du jéjunum,</p> <ul style="list-style-type: none"> - par transport actif, via une protéine transmembranaire entérocytaire, la hZTL1, régulé par les PG - par diffusion passive. <p>En cas de concentration plasmatique basse de zinc, le pancréas exocrine sécrète dans le</p>	<p><u>Transporteurs plasmatiques spécifiques du zinc :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Transporteurs ZnT-1 à ZnT-4 - Transporteurs Nramp2 encore nommé DCT-1 (transporteurs spécifiques des cations divalents) - Acides aminés : cystéine et histidine (non exclusifs au zinc, transportent 1% du zinc) <p><u>Transporteurs plasmatiques aspécifiques du zinc:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Albumine : transporteur vasculaire principal du zinc (transporte 84% du zinc) - Transferrine et α2macroglobuline (transportent 15% du zinc) - Céruloplasmine - Haptoglobine <p><u>Distribution du zinc dans l'organisme</u> : ubiquitaire.</p> <p>Tissus les plus riches en zinc (concentration constante) : prostate, cheveux, yeux.</p>	<p><u>Excrétion par :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Voie urinaire (75-65%), régulée par l'insuline (inhibe l'excrétion), le glucagon (favorise l'excrétion) - Voie sudorale (15-25%).

	lumen un ligand favorisant l'incorporation du zinc par le jéjunum.		
--	--	--	--

Annexe 3 : Indications des bilans biologiques des oligoéléments

Oligoélément	Indications du bilan biologique
Chrome	[89] Généralement réservée à la médecine du travail, chez des patients exposés au chrome.
Cobalt	[31, 32] La réalisation du bilan biologique du cuivre peut faire partie de bilans à réaliser pour le diagnostic de maladies génétiques du métabolisme du cuivre (Maladie de Wilson ou Maladie de Menkes), ou bien d'un bilan complémentaire d'une anémie (par exemple : anémie non corrigée suite à une supplémentation martiale chez l'enfant).
Cuivre	[31, 32] - Maladies génétiques du métabolisme du cuivre (Maladie de Wilson ou Maladie de Menkes) - Bilan complémentaire d'une anémie (par exemple : anémie non corrigée suite à une supplémentation martiale chez l'enfant)
Manganèse	[39, 40] Réservée en générale, en médecine du travail, chez des patients exposés au manganèse.
Sélénium	[39, 90] Réalisation exceptionnelle, étayant un bilan de stress chronique oxydatif, un bilan nutritionnel ou en cas de suspicion d'intoxication.
Zinc	[20, 39, 91] <u>Pour la recherche étiologique :</u> - D'un retard de croissance et/ou de maturation squelettique inexplicé - D'un hypogonadisme, immaturité sexuelle, alopecie, dermatose, diarrhées inexplicées - D'une immunodéficience et infections chroniques, dont les premiers examens de première intention reviennent normaux, - En complément d'un biologique du saturnisme ou d'une intoxication au plomb. <u>Lors d'une suspicion d'une carence en zinc, dont les étiologies peuvent être :</u> - Cirrhose hépatique - Maladies inflammatoires gastro-intestinales (ulcère, maladie de Crohn...) - Insuffisance rénale - Anorexie mentale (carence d'apport alimentaire) - Maladie génétique (acrodermatite entéropathique, thalassémie, drépanocytose, phénylcétonurie) - Parasitoses (ankilostomiase, schistosomiase, paludisme, gardiase) - Iatrogénie : diurétiques, corticostéroïdes, D-pnénicillamine <u>Ou en cas de suspicion d'un excès ou intoxication en zinc :</u> - Maladie génétique, de Pick, hyperzincémie familiale héréditaire

- Hémodialyse suite à un dialysat contenant une forte concentration de zinc
- En médecine du travail, surveillance des sujets exposés, et suspicion d'intoxication.

[Annexe 4 : Définitions et traitements de base des diathèses en oligothérapie catalytique](#)

Une diathèse correspond à un terrain particulier d'un individu, défini par son psychisme, sa personnalité, son comportement, ses antécédents, les symptômes et pathologies récurrentes.

Caractéristiques des 5 diathèses : [3, 46, 69]

- **Diathèse 1** : Syndrome réactionnel hyper-réactif, dépendant du Manganèse

Dans la littérature, cette première diathèse est dite « allergique », « arthritique » et dépend du manganèse, oligoélément de base traitant l'ensemble de la symptomatologie en « hyper ».

Signes fonctionnels : majoritairement en hyper, d'apparition brutale, paroxystique.

Psychisme et comportement : Le sujet hyper-réactif peut être optimiste, émotif, agité, vif, irritable, voire agressif. Il se défatigue à l'effort, peut présenter des euphories vespérales, pouvant être accompagnées de difficultés d'endormissement.

Antécédents- Clinique : terrain atopique, hypertension-artérielle, poussées allergiques (eczéma, asthme), poussées inflammatoires (arthrite, rhinite).

- **Diathèse 2** : Syndrome réactionnel hypo-réactif, dépendant du complexe Manganèse-cuivre

Le syndrome hypo-réactif est encore nommé « hyposténique », « athro-tuberculeux ». Le complexe Manganèse-Cuivre est le traitement de base de cette diathèse.

Chez les sujets hypo-réactifs, la fréquence des infections respiratoires, de la sphère ORL, digestive ou urinaire est notable.

Psychisme et comportement : Le patient hyposténique est calme, a une faible résistance à l'effort, travaille lentement, nécessite un temps de récupération supérieur à la normale. Il peut éprouver des difficultés de concentration, a tendance à être pessimiste, pondéré, réfléchi.

Antécédents-Clinique : infections respiratoires et/ou ORL, digestives, urinaires ou autres, récidivantes et fréquentes, asthénie.

- **Diathèse 3** : Syndrome réactionnel dystonique, dépendant du complexe Manganèse-cobalt

Le syndrome dystonique est aussi appelé « neuro-arthritique », imputable au vieillissement. Son traitement de base est le complexe Manganèse-Cobalt.

Psychisme et comportement : Le patient dystonique est particulièrement asthénique, ralentit durant la journée, associé à un trouble anxieux permanent ou paroxystique, d'intensité variable. Il peut présenter des troubles cognitifs, avec une sensation de lourdeur physique et psychique. Des troubles du sommeil sont notables, avec un temps court de sommeil, surtout en cas de trouble anxieux.

Un syndrome de désadaptation peut s'associer à ce syndrome, s'expliquant par un ralentissement des échanges cellulaires, donc une désadaptation.

Antécédents – Clinique : dérèglements, dysfonctionnements neuro-végétatifs tels que : troubles circulatoires, troubles du transit, rhumatismes articulaires, asthénie quasi-constante et troubles mnésiques.

- **Diathèse 4** : Syndrome réactionnel anergique, dépendant du complexe Cuivre-or-argent

Le complexe Cuivre-Or-Argent est le traitement de base de ce syndrome.

Psychisme et comportement : mauvaise hygiène de vie fréquente (alimentation, sommeil, activité physique, etc.). Le patient se plaint souvent au début d'une asthénie devenant constante et s'intensifiant. Le patient est aboulique, se désintéresse de sa vie privée et professionnelle, jusqu'à perdre son élan vital. Les symptômes psychiques et comportementaux d'un état dépressif se dessinent peu à peu, pouvant comprendre des idées suicidaires.

Antécédents – Clinique : antécédents d'épisodes dépressifs, d'états anxio-dépressifs. La clinique est très variable, sans pathognomonie. Le patient présente une usure physique et psychologique marquée. L'évolution de ce syndrome peut entraîner une altération des défenses immunitaires, avec une susceptibilité accrue aux infections, une accélération des processus de dégénérescence tissulaires et cardio-vasculaires.

- **Diathèse 5** : Syndrome de désadaptation, dépendant des complexes Zinc-cuivre +/- Zinc-nickel-cobalt

Ce syndrome a la caractéristique de toujours être associé à une des 4 premières diathèses, dont il peut en être la cause ou la conséquence. Il équivaut à « syndrome de dysfonctionnement endocrinien ». Son traitement de base comprend deux complexes oligo-élémentaires : le Zinc-Cuivre et le Zinc-Nickel-Cobalt.

Principaux signes fonctionnels selon la forme clinique du syndrome réactionnel chez l'enfant et chez l'adulte [3]:

Principaux signes fonctionnels chez l'enfant en fonction du type de diathèse					
Sd Hyper-réactif		Sd Hypo-réactif		Sd Anergique	
Eczéma Rhinite, asthme saisonniers, Intolérances alimentaires		Infections ORL et respiratoires Entérocolites Retard de croissance osseux		+ Hyper-réactif	+ Hypo-réactif
				Allergies Comportement : phases d'agitation et de prostration	
Sd Hyper-réactif + Hypo-réactif					
Surinfection de crises allergiques Comportement : enfant agité, s'épuisant rapidement					
Principaux signes fonctionnels chez l'adulte en fonction du type de diathèse					
Sd Hyper-réactif	Sd Hypo-réactif	Syndrome anergique		Syndrome dystonique	
		+ Hyper-réactif	+ Hypo-réactif	+ Hyper-réactif	+ Hypo-réactif
Symptômes « hyper »	Symptômes « hypo »		Aggravation des états infectieux	Accentuations des manifestations cardiaques, des états neuro- dystonique type digestif et/ou cardiaque	Dystonie neuro- végétative digestive

	Evolution, accélération vers des processus de sclérose +++ Aboulie + +++ Psychasthénie + +++ Sd anxio-dépressif +	Asthénie Anxiété Troubles du sommeil
--	--	--

Annexe 5 : Liste exhaustive des différents éléments en solution colloïdale utilisés en oligothérapie catalytique

[3, 7, 69, 92]

LES ELEMENTS SIMPLES	
Aluminium	Lithium*
Argent	Magnésium
Bismuth	Manganèse*
Calcium	Or
Chrome*	Phosphore
Cobalt*	Potassium
Cuivre*	Sélénium*
Fer*	Sodium
Fluor*	Soufre
Iode*	Zinc*
LES COMPLEXES	
Manganèse-Cobalt	Cuivre-Or-Argent
Manganèse-Cuivre	Manganèse-Cuivre-Cobalt
Zinc-Cuivre	Zinc-Nickel-Cobalt
Nickel-cobalt	Manganèse-Or-Argent
Manganèse-Cuivre-Or	

* : oligoéléments essentiels

Annexe 6 : Elaboration des équations et protocoles de recherche

Noms des oligoéléments en français et en anglais auxquels sont soumis les équations de recherche :

- Bismuth / Chrome / Cuivre / Lithium / Manganèse / Sélénium / Zinc
Bismuth / Chromium / Copper / Lithium / Manganese / Selenium / Zinc
- Cuivre-or-argent / Manganèse-cobalt / Manganèse-cuivre / Zinc-nickel-cobalt
Copper-gold-silver / Manganese-cobalt / Manganese-cuivre / Zinc-nickel-cobalt

- **Méthodologie d'application des équations de recherche pour chaque oligoélément ou complexe: en anglais traduit du français (Flowchart)**

Equation n°1:

- « Nom de l'oligoélément en anglais » :

Bismuth / Chromium / Copper / Lithium / Manganese / Selenium / Zinc / Copper-gold-silver / Manganese-cobalt / Manganese-copper / Zinc-copper / Zinc-nickel-cobalt

- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27 + years.

Equation n°2: Cibler une forme chimique qui ressort de la recherche basé sur l'équation 1 :

- " Nom de la molécule » en anglais
- Filtres: Randomized - Controlled Trial; Humans; Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27 + years.

Equation n°3 et 4: Cibler la recherche sur un champ d'application donné

- " Nom de la molécule » en anglais
- Mots clés en anglais du champ d'application choisi
- Filtres: Randomized - Controlled Trial; Humans; Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27 + years.

- « Nom de l'oligoélément en anglais » :

Bismuth / Chromium / Copper / Lithium / Manganese / Magnesium / Selenium / Zinc / Copper-gold-silver / Manganese-cobalt / Manganese-copper / Zinc-copper / Zinc-nickel-cobalt

- Filtres: Randomized - Controlled Trial; Humans; Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27 + years.

Equations de recherche sur le BISMUTH :

Equation 1 : Recherche élargie:

- Bismuth
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27+ years.

Résultats: 1919 articles-mots clés (PubMed : 680 – Cochrane :392 – Embase : 450 – Web of science : 397– Labcatal : 0)

Equation 2: Cibler une forme chimique utilisée : le subcitra de bismuth :

- Subcitra de bismuth colloidal (bismuth colloid subcitra)
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27 + years.

Résultats: 24 articles-mots clés (PubMed : 12 – Cochrane : 0 – Embase : 0 – Web of science : 1 – Labcatat : 0)

7 articles sélectionnés sur titre (PubMed : 7 – Cochrane : 0 – Embase : 0 – Web of science : 0 – Labcatat : 0)

➔ **0 article sélectionné sur résumé** (selon les critères d'inclusion et d'exclusion)

Domaine d'étude de l'efficacité du bismuth ultra-spécialisée (gastro-entérologie, infectiologie, pathologies chroniques et résistances aux traitements de première intension)

Equation3: Cibler une forme chimique: le gluconate de bismuth :

- bismuth colloidal (bismuth colloid)
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27 + years.

Résultats: 168 articles-mots clés (PubMed : 162 – Cochrane : 4 – Embase : 2 – Web of science : 0 – Labcatat : 0)

6 articles sélectionnés sur titre (PubMed : 6 – Cochrane : 1 – Embase : 0 – Web of science : 0 – Labcatat : 0) (1 doublon)

➔ **0 article sélectionné sur résumé** (selon les critères d'inclusion et d'exclusion)

Domaine d'étude de l'efficacité du bismuth colloidal ultra-spécialisée (gastro-entérologie, infectiologie (Hélicobacter pylori, ulcères gastro-duodénaux), pathologies chroniques et résistances aux traitements de première intension)

- ⇒ Aucune équation de recherche n'a permis la retenue d'article en accord avec le sujet de cette thèse **Aucuns articles n'a pu être sélectionné**, aucun ne répondant à nos critères d'inclusion et d'exclusion. (Flowchart ci-dessous)

Equations de recherche sur le CHROME :

Equation 1 : Recherche élargie:

- chrome (chromium)
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27+ years.

Résultats: 1204 articles-mots clés (PubMed : 448 – Cochrane : 391 – Embase : 201 – Web of science : 164 – Labcatat : 0)

Equation 2: Cibler une forme chimique : le picolinate de chrome :

- Picolinate de chrome (chromium picolinate)
- Supplémentation
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27 + years.

Résultats: 82 articles-mots clés (PubMed : 42 – Cochrane : 30 – Embase : 10 – Web of science : 5 – Labcatat : 0) (26 Hors sujets)

Equation3: Cibler la recherche sur un champ d'application clinique précis : contrôle du « le poids » (weight), à partir de la deuxième équation :

- Picolinate de chrome (chromium picolinate)
- Poids (weight)
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27 + years.

Résultats: 73 articles-mots clés (PubMed : 42 – Cochrane : 30 – Embase : 1 – Web of science : 0 – Labcatal : 0) (58 Hors sujets, 31 doublons)

21 articles sélectionnés sur titre (6 Hors sujets : critères de jugements biologiques, 4 hors critères d'inclusion)

2 articles sélectionnés sur résumé

→ L'équation de recherche retenue pour le chrome a été l'équation 3 : 2 articles sélectionnés sur titre et sur résumé. (Flowchart du chrome ci-dessous)

Equations de recherche sur le CUIVRE

Equation 1 : Recherche élargie:

- Cuivre (copper)
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains(Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27+ years.

Résultats: 1 727 articles-mots clés (PubMed : 730 – Cochrane : 587 – Embase : 298 – Web of science : 110 – Labcatal : 2)

Equation 2: Cibler la recherche dans un seul champ d'application : l'arthrose :

- Cuivre (copper)
- Arthrose ("osteoarthritis", "arthritis")
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27 + years.

Résultats: 20 articles-mots clés (PubMed : 11 – Cochrane : 5– Embase : 2 – Web of science : 1 – Labcatal : 1)

10 articles sélectionnés sur titre (1 Doublet)

2 articles sélectionnés sur résumé

→ Equation 2 retenue. 1 article sélectionné sur titre et sur résumé. (Flowchart ci-dessous)

Equations de recherche sur le LITHIUM

Equation 1 : Recherche élargie:

- Lithium
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27+ years.

Résultats: 1828 articles-mots clés (PubMed : 1051 – Cochrane : 671 – Embase : 78 – Web of science : 27 – Labcatal : 1)

L'ensemble des titres des articles ont été lu afin de déterminer le produit et le champ d'action qui intéresseraient le lithium dans le cadre de l'oligothérapie. De très nombreux articles portaient sur l'utilisation du lithium en application locale dans la dermite séborrhéique, ou à doses élevées dans les troubles psychiatriques. Ces deux grands domaines d'étude ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion. L'indication du lithium en oligothérapie étant les troubles psychiques, psychosomatiques mineurs (troubles légers de sommeil, irritabilité...) de l'enfant de plus de 6 ans et de l'adulte (VIDAL, 2017), nous avons préféré nous focaliser sur la forme de lithium la plus utilisée en oligothérapie, le gluconate de lithium.

Le gluconate de lithium est la forme de lithium la plus couramment utilisée depuis les années 1990, que ce soit par voie orale, ou par voie cutanée (Vidal, 2016 ; Dreno B. et al., 2002) Ainsi, nous avons réalisé une seconde recherche via cette forme, afin de visualiser le domaine d'application le plus étudié.

Equation 2: Cibler une forme chimique: le gluconate de lithium :

- Gluconate de lithium (« lithium gluconate »)
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27 + years.

Résultats: 77 articles-mots clés (PubMed : 74 – Cochrane : 2 – Embase : 0 – Web of science : 0 – Labcatal : 1) : 72 Hors sujets

5 articles sélectionnés sur titre (2 Doublons)

1 article sélectionné sur résumé

➔ **L'équation de recherche retenue pour le lithium a été l'équation 2 : 1 seul article répondait à nos critères d'inclusion et d'exclusion après la sélection sur titre et sur résumé.** (Flowchart du chrome ci-dessous)

Equations de recherche sur le MANGANESE

Equation 1 : Recherche élargie:

- Manganèse
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27+ years.

Résultats: 412 articles-mots clés (PubMed : 145 – Cochrane : 126 – Embase : 89 – Web of science : 52 – Labcatal : 0) (8 Doublons ; 392 Hors sujets)

20 articles sélectionnés sur titre

8 articles sélectionnés sur résumé

➔ **0 article inclus.** Tous hors critères d'inclusion (association thérapeutique, critères de jugement biologique, études moléculaires, entres autres) (Flowchart ci-dessous)

Equation 2: Cibler sur une forme chimique, le gluconate de manganèse :

- Gluconate de manganèse (« manganese gluconate »)
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27 + years.

Résultats: 83 articles-mots clés (PubMed : 79 – Cochrane : 3 – Embase : 1 – Web of science : 1 – Labcatat : 0) (3 doublons ; 72 Hors sujets ; 11 Hors critères d'inclusion)

➔ **0 article inclus.** (Flowchart ci-dessous)

Equations de recherche sur le SELENIUM

Equation 1 : Recherche élargie:

- Sélénium
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27+ years.

Résultats: 2 279 articles-mots clés (PubMed : 873 – Cochrane : 601 – Embase : 493 – Web of science : 312 – Labcatat : 0)

Equation 2: Cibler un seul produit pharmaceutique : le sélénium colloïdal :

- « selenium colloid »
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains(Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27 + years.

Résultats: 3 articles-mots clés (PubMed : 3 – Cochrane : 0 – Embase : 0 – Web of science : 0 – Labcatat : 0) (3 Hors sujets) : **0 article retenu.**

Equation3: Cibler la recherche sur un champ d'application clinique précis : crampes musculaires, douleurs musculaires (indications à AMM (Vidal, 2016)) :

- Sélénium (« selenium »)
- Muscle (« muscle »), crampe musculaire (« muscle cramp »), douleur musculaire, myalgie (« muscl pain », « myalgia »)
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27 + years.

Résultats: 37 articles-mots clés (PubMed : 20 – Cochrane : 15 – Embase : 1 – Web of science : 1 – Labcatat : 0)

2 articles sélectionnés sur titre (PubMed : 2 – Cochrane : 0 – Embase : 0 – Web of science : 0 – Labcatat : 0)

➔ **0 article sélectionné sur résumé** (selon les critères d'inclusion et d'exclusion) *Domaine d'étude du sélénium ultra-spécialisé (neurodystrophie, carninologie, tissu cardiaque, etc.), ne répondant pas aux critères d'inclusion et d'exclusion de notre travail.*

Equations de recherche sur le ZINC:

Equation 1 : Recherche élargie:

- Zinc
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27+ years.

Résultats: 4927 articles-mots clés (PubMed : 2 148 – Cochrane : 1531 – Embase : 782– Web of science : 461– Labcatat : 5)

Equation 2: Cibler une seule forme chimique: le gluconate de zinc :

- Gluconate de zinc ("zinc gluconate »)
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27 + years.

Résultats: 280 articles-mots clés (PubMed : 102 – Cochrane : 74 – Embase : 53 – Web of science : 49 – Labcatal : 2) 201 Hors sujets (102-22 ; 74-6 ; 52+)

14 articles sélectionnés sur titres (1 doublon)

2 articles sélectionnés sur résumé (10 articles (dont 1 doublon) traitant du sulfate de zinc)

➔ **Equation 2 retenue : 2 articles inclus dans l'étude et répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion.** (Flowchart ci-dessous)

➔ **2 articles sélectionnés**

Equations de recherche sur le Cuivre-or-argent:

Equation 1 :

- Cuivre-or-argent (copper-gold-silver)
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27+ years.

Résultats: 2 articles-mots clés (PubMed : 0– Cochrane : 0– Embase : 0– Web of science : 0– Labcatal :2)

➔ **2 articles inclus dans l'étude et répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion.** (Flowchart ci-dessous)

Equations de recherche sur le Manganèse-cobalt:

Equation 1:

- Manganèse-cobalt (manganese-cobalt)
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27+ years.

Résultats: 3 articles-mots clés (PubMed : 0 – Cochrane : 1 – Embase : 0– Web of science : 0– Labcatal :2)

➔ **1 article inclus dans l'étude et répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion.** (Flowchart ci-dessous)

Equations de recherche sur le Manganèse-cuivre:

Equation 1 :

- Manganèse-cuivre (manganese-copper)
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27+ years.

Résultats: 2 articles-mots clés (PubMed : 0 – Cochrane : 1 – Embase : 0 – Web of science : 0 – Labcatal : 1)

➔ **0 article inclus dans l'étude et répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion.** (Flowchart ci-dessous)

Equations de recherche sur le Zinc-nickel-cobalt:

Equation 1 :

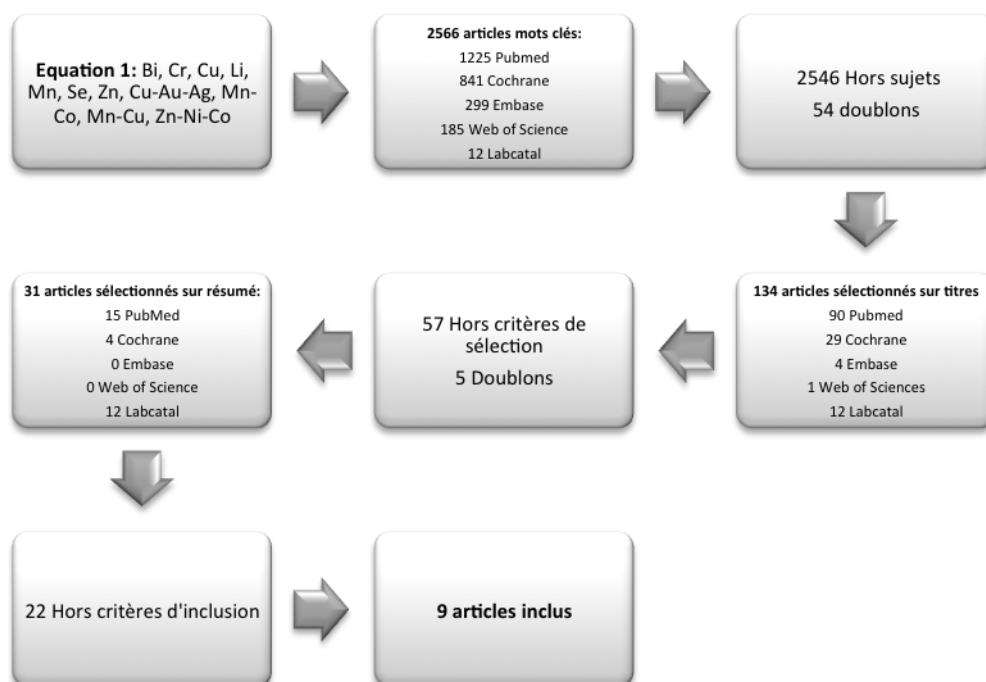
- Zinc-nickel-cobalt
- Filtres: essai contrôlé randomisé (Randomized - Controlled - Trial); Humains (Humans); Publication date from 01/01/1990 to 10/04/2017; 27+ years.

Résultats: 3 articles-mots clés (PubMed : 2 – Cochrane : 0– Embase : 0– Web of science : 0– Labcatal :1)

➔ **1 article inclus dans l'étude et répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion.** (Flowchart ci-dessous)

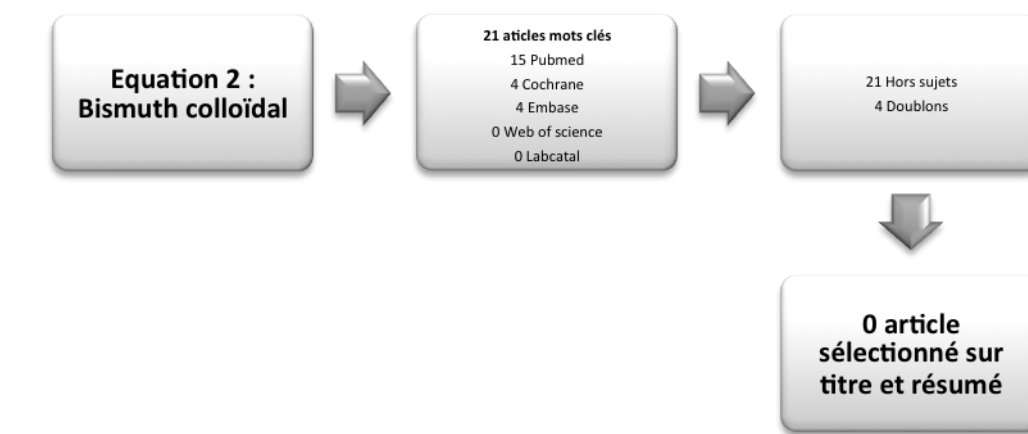
⇒ **9 ARTICLES INCLUS – 11 ECR – 1 Méta-analyse**

Flowchart de synthèse de la recherche bibliographique

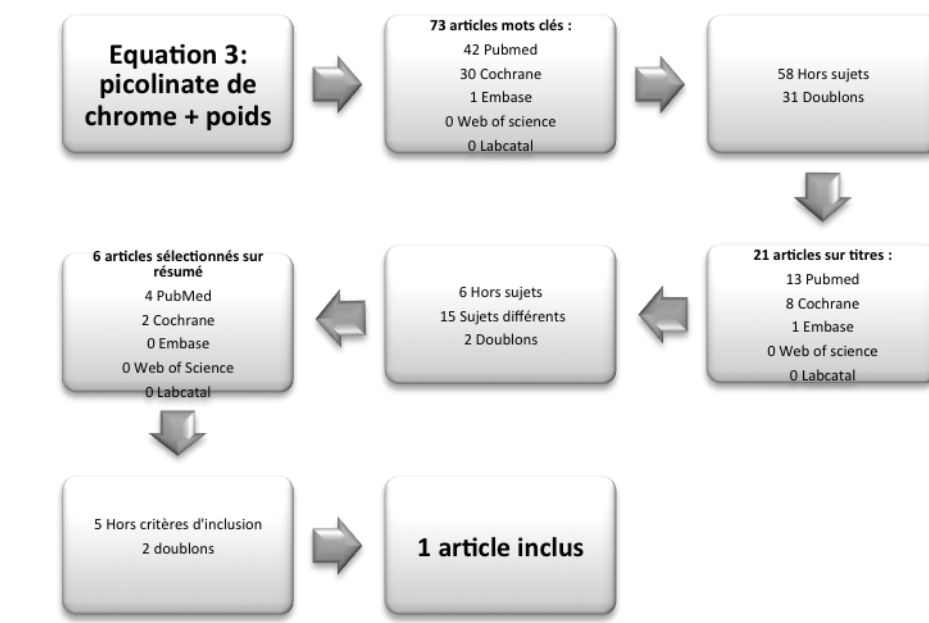


Annexe 7: FLOWCHARTS

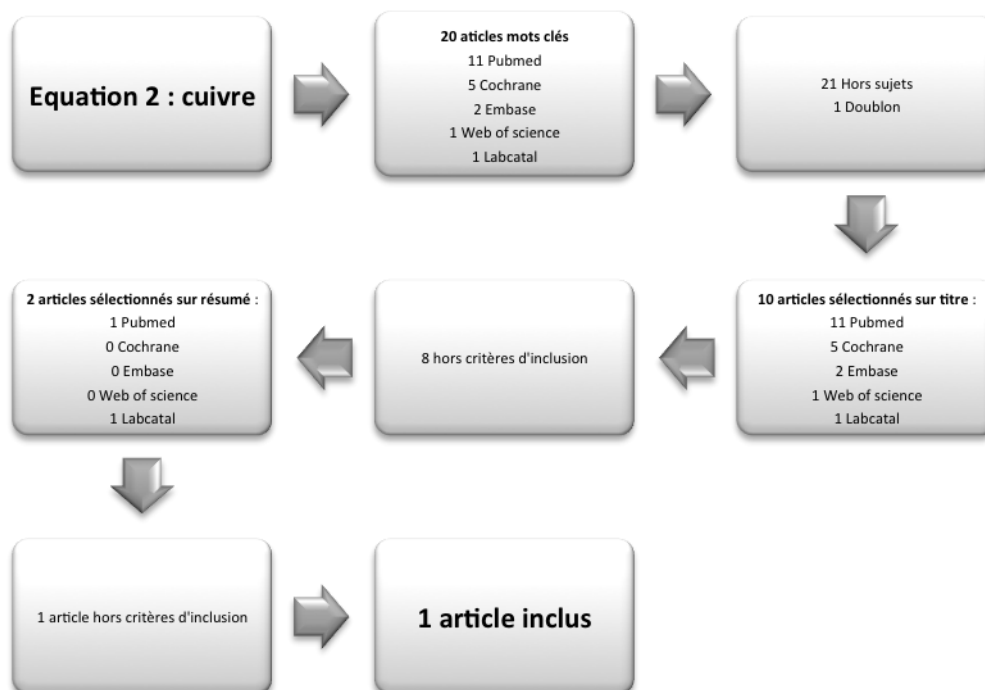
Flowchart - BISMUTH:



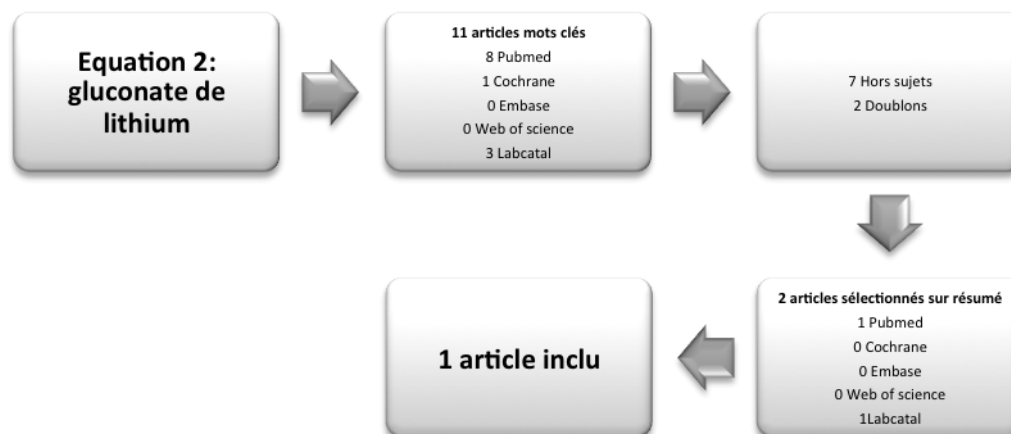
Flowchart - CHROME



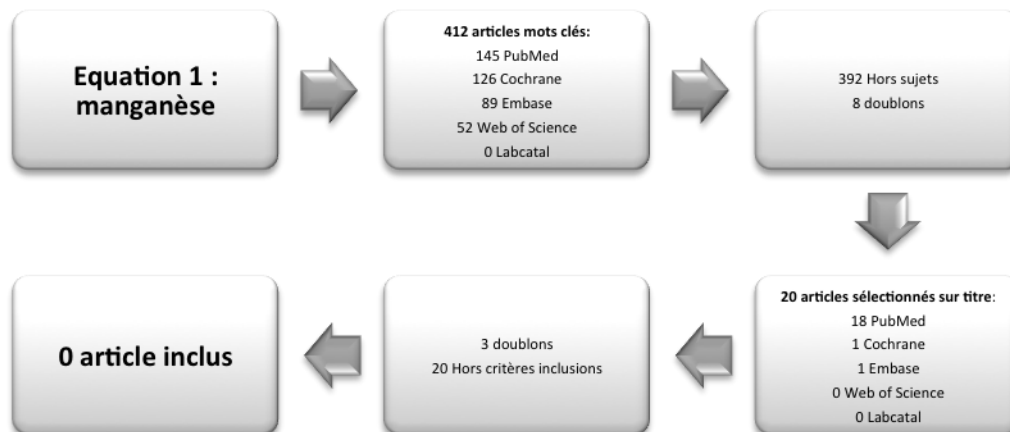
Flowchart – CUIVRE



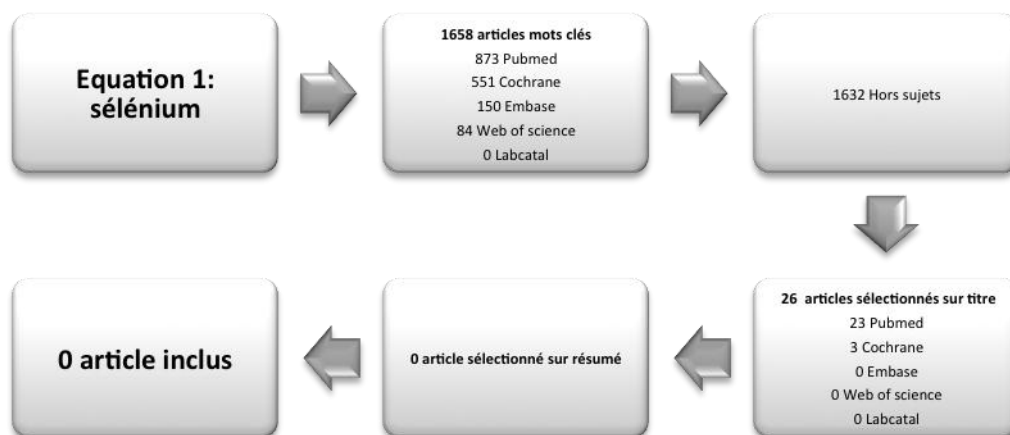
Flowchart - LITHIUM



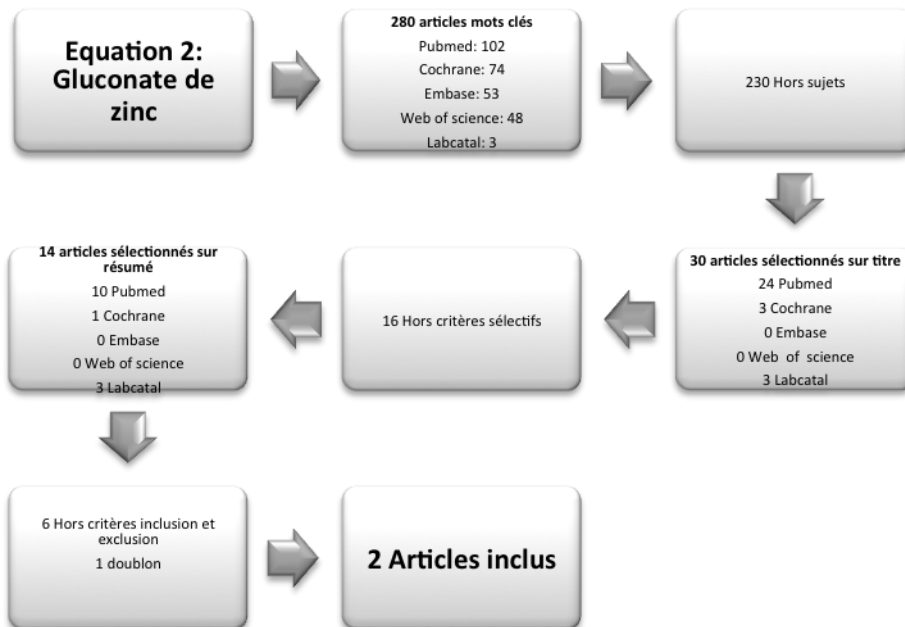
Flowchart - MANGANESE



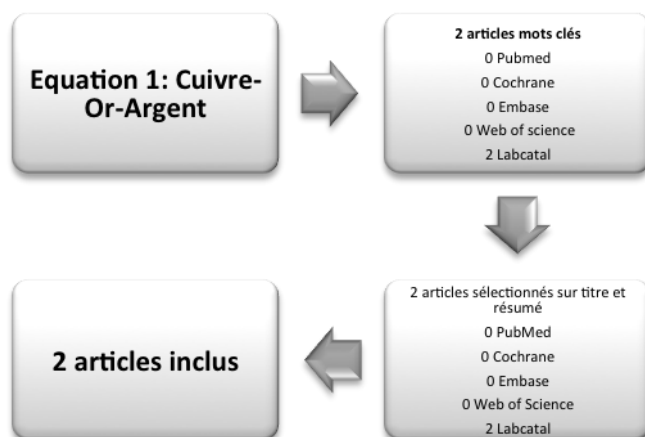
Flowchart - SELENIUM



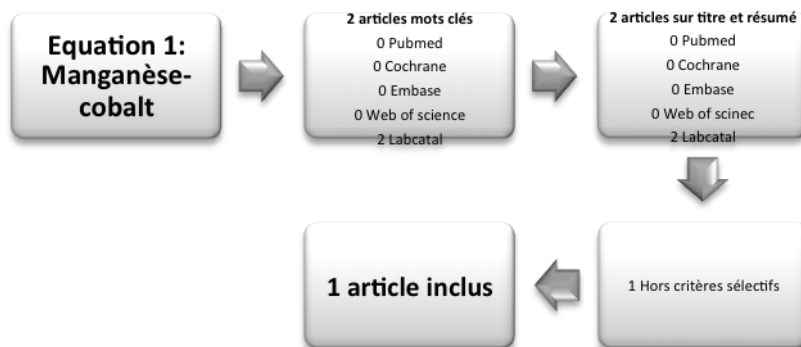
Flowchart – ZINC



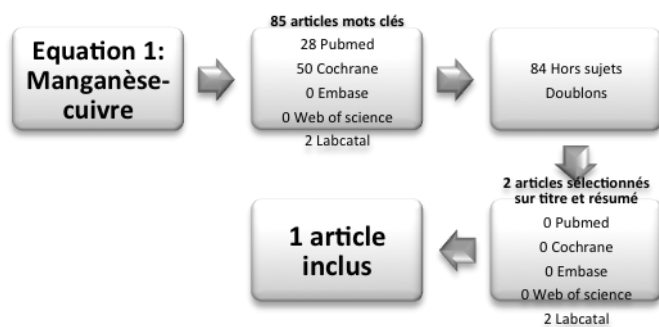
Flowchart - CUIVRE-OR-ARGENT



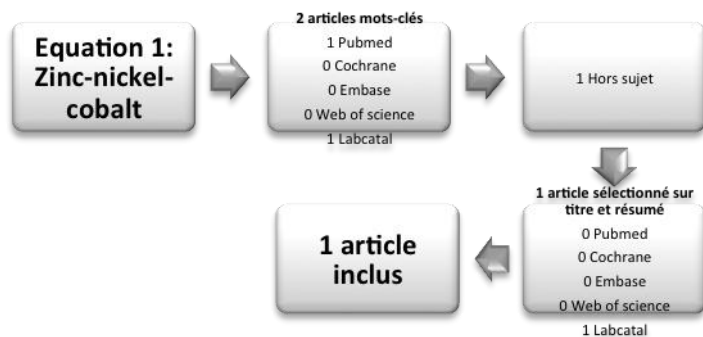
Flowchart - MANGANESE-COBALT



Flowchart - MANGANESE-CUIVRE



Flowchart - ZINC-NICKEL-COBALT



Annexe 8 : Echelle d'évaluation des biais selon la Cochrane Collection's [48]

Table 8.5.a: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

Domain	Support for judgement	Review authors' judgement
<i>Selection bias.</i>		
Random sequence generation.	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.
Allocation concealment.	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.
<i>Performance bias.</i>		
Blinding of participants and personnel Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.
<i>Detection bias.</i>		
Blinding of outcome assessment Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.
<i>Attrition bias.</i>		
Incomplete outcome data Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.
<i>Reporting bias.</i>		
Selective reporting.	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Reporting bias due to selective outcome reporting.
<i>Other bias.</i>		
Other sources of bias.	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table.

Annexe 9 : Grille de lecture d'une méta-analyse selon les recommandations de l'HAS [48]

Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations

GRILLE DE LECTURE DES REVUES DE SYNTHÈSE

Titre et auteur de l'article: _____

Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

	Totalem	Partielle	Pas du tout
1. Les objectifs de la revue de synthèse sont clairement exposés.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Méthodologie			
2.1. Procédures de sélection			
• L'auteur décrit ses sources de données	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères de sélection des études sont pertinents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères d'inclusion et d'exclusion des articles sont décrits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les études non publiées sont prises en compte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2. Méthode d'analyse			
• Les modalités de la lecture critique sont précisées (lecteurs, grille de lecture...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'auteur présente la méthode utilisée pour réaliser la synthèse des résultats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Résultats			
• L'auteur décrit les résultats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'auteur commente la validité des études choisies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Ses conclusions s'appuient sur des données fiables dont les sources sont citées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Applicabilité clinique			
• La revue de synthèse permet de répondre en pratique à la question posée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Commentaires :

Annexe 10 : Tableau résumé des études : Design, Protocole, Critères de jugement, Principaux résultats, Significativité, Effectifs

Etude	Protocole – Durée de suivi	Critères de jugement principaux	Population – Moyenne d'âge (MA)	Principaux résultats (GV : Groupe Verum / GP : Groupe Placébo)	S ou NS	N randomisé / N exploité
Chrome, Pittler MH et al., 2003 ; Méta-analyse [50]	188 à 1000 µg de picolinate de chrome / jour, 6 à 14 semaines	Evaluation de la perte de poids : en kilos et en pourcentage, entre le début et la fin de l'étude, de patients en surcharge pondérale	Adultes (Age = ?)	Différence de perte de poids entre le GV et GP : - 0,9 kg (IC=95% ; -0,2 – 0,2)	NS	601 / 601 (10 ECRDA)
Cuivre, Richard-Miceli et al., 2000 ; ECRDA [51]	0,9 mg de cuivre / jour, 4 mois	Evaluation de la diminution des douleurs à l'effort de patient atteints d'arthrose fémoro-tibiale uni ou bilatérale de stade II ou III	Adultes MA = 35 ans	Diminution des douleurs, J30 : GV : 31% - GP : 10% J60 : GV : 40% - GP : 36% J120 : GV : 47% - GP : 37 %	S NS NS	212 / 168
Lithium, Vandeput Y et al., 1984 ; ECRDA [52]	3 ampoules de gluconate de lithium / jour, 3 mois	Evaluation de la diminution du score à l'échelle de Hamilton, chez des patients souffrant d'anxiété mineure de l'adulte	Adultes MA = 40 ans	Score échelle de Hamilton : J30 : GV : 11,38 – GP : 12,05 J60 : GV : 8,80 – GP : 10,77 J90 : GV : 7,42 – GP : 9,58	NS S S	48 / 39
Zinc, Revuz J et al., 1990 ; ECRDA [53]	200 mg de gluconate de zinc / jour, versus 100 mg de tétracycline, 3 mois	Evaluation du nombre de papules et pustules d'acné vulgaire inflammatoire de l'adulte	Adultes MA = 21,8 ans	Nombre de papules et pustules : GV : J0 : 76,4 – J90 : 36,6 G _{tétracycline} : J0 : 55,9 – J90 : 25,3	S	56 / 56
Zinc, Dreno B et al., 2001 ; ECRDA [54]	200 mg de gluconate de zinc / jour, versus 100 mg / jour d'hydrochloride de minocycline ; 3 mois	Evaluation du pourcentage de diminution du nombre de papules et pustules d'acné vulgaire inflammatoire de l'adulte	Adultes MA = 19 ans	Pourcentage de diminution du nombre de papules et pustules, à J90 : GV : 31,2 % ; G _{minocycline} : 63,4%	S	332 / 318
Cuivre-or-argent, Nguyen-Duc et al., 1988 ; 3 ECRDA [55]	4 ml de Cu-Au-Ag / jour, 2 mois	Evaluation du score à l'échelle de l'asthénie fonctionnelle du sujet âgé : évaluation du score de l'asthénie	Adultes âgés Age : 61-98 ans	Score de l'asthénie fonctionnelle : GV : J0 : 18,8 – J60 : 17,9 GP : J0 : 16,5 – J60 : 16,4	S	29 / 29
	4 ml de Cu-Au-Ag / jour, 1 mois	Evaluation en pourcentage de succès de la diminution du score à l'échelle de l'asthénie fonctionnelle du sujet âgé	Adultes âgés Age : 67-98 ans	Pourcentage de succès, à J30 : GV : 32% - GP : 4%	S	50 / 49
	4 ml de Cu-Au-Ag / jour, 1 mois	Evaluation en pourcentage de succès de la diminution du score à l'échelle de l'asthénie fonctionnelle, du sujet convalescent	Adultes Age : 42-90 ans	Pourcentage de succès, à J30 : GV : 33% - GP : 0%	S	43 / 43
Cuivre-or-argent + manganèse-cuivre ; Wayoff M et al., 1988 ; ECRDA [57]	1 ^{er} mois : 1 dose de Cu-Au-Ag + 1 dose de Mn-Cu / jour ; 2 ^{ème} -4 ^{ème} -6 ^{ème} mois : 1 dose de Mn-Cu / jour.	Prévention des infections ORL récidivantes chez l'enfant : évaluation du nombre d'infections sur 6 mois	Enfants de 1 à 7 ans	Nombre d'infections, entre J0 et J120 : GV : 3,1 – GP : 4,1	S	114 / 108
Manganèse-cobalt + Magnésium ; Planche D et al., 1987 ; ECRDA [56]	1 dose de Mn-Co + 1 dose de Mg / jour, 2 mois	Spasmophile, colopathie fonctionnelle : évaluation de l'amélioration clinique, biologique, électromyographique de l'adulte	Adultes MA = ? ans	Pourcentage d'amélioration clinique à J60 : GV : 100% - GP : 0% Pourcentage de normalisation du tracé EMG, à J60 : GV : 57% - GP : 12% Pas d'amélioration biologique	S S NS	41 / 30
Zinc-nickel-cobalt ; Bernheim P et al., 1984 ; 2 ECRDA [58]	1 dose de Zn-Ni-Co / jour, 6 mois	Evaluation de la perte de poids, en kilos et pourcentage, de patients en surpoids soumis à un régime hypocalorique	Adultes MA = 35 ans	Perte de poids, en kilos et pourcentage : J30 : GV : 3,1 (4,8%) - GP : 2,2(3%) J60 : GV : 5,6 (7,7%) – GP : 3,4(4%) J90 : GV : 7,1(10,3%) – GP : 5,5(6,9%)	? ?	130 / 121
	1 dose de Zn-Ni-Co / jour, 3 mois			Perte de poids, en kilos et pourcentage, à J60 : GV : 9,2(12,4%) – GP : 6,7(9,6%)	S	
12 études : 1 Méta-analyse ; 11 Essais contrôlés randomisés en double-aveugle (ECRDA) ;	12 protocoles ; 10 versus placebo [50, 51, 52, 55, 56, 57, 58] ; 2 versus antibiotique [53, 54].	9 domaines d'application différents	11 études sur des adultes ; 1 étude sur des enfants	Sur 11 ECRDA : 1 analyse en ITT [53] et 10 analyses per-protocole [51, 52, 54, 55, 56, 57, 58].	1 NS / 10 S	Total N randomisé / N exploité = 1704 / 1605

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

UNIVERSITE DES ANTILLES FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD**DEMANDE D'IMPRIMATUR****Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Médecine Générale**

Présentée par : Me Rolachon Nathalie.

Département Rhône (69) Pays : France

Et

Intitulée : Efficacité de l'Oligothérapie Orale – Revue systématique de la littérature

Jury proposé :

Président : Mr le Professeur Alain Moreau

Juges : Mr le Professeur Jean-Pierre Fauvel

Mr le Professeur François Guyeffier

Mme le Professeur Jeannie Hélène-Pelage

Mme le Docteur Véronique Muzelle

<p>Vu à Lyon, le 04/07/2017</p> <p>Le Président de Thèse</p> <p>Professeur Alain Moreau</p>	<p>Pour accord</p> <p>Pointe-À-Pitre, le</p> <p>Le Doyen de la Faculté de Médecine</p> <p>Professeur Raymond CESAIRE</p>
<p style="text-align: center;">AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THESE</p> <p>Pointe-À-Pitre, le</p> <p style="text-align: center;">Le Président de l'Université des Antilles</p>	

Professeur EUSTASE Janky

(1) Cet imprimé doit être obligatoirement dactylographié

NOM : **ROLACHON**PRENOM : **Nathalie**Sujet de la thèse : **EFFICACITE DE L'OLIGOTHERAPIE ORALE – Revue de la littérature****THESE DE MEDECINE GENERALE - Université des Antilles et de la Guyane
Année 2017**

Numéro d'identification :2017ANTI0192

MOTS-CLES [1]: Oligoéléments essentiels, Oligothérapie Catalytique

<http://anneau.bnf.fr> ou <http://www.hon.ch/honselect>

[1] Déterminés par le candidat en liaison avec la bibliothèque universitaire

RESUME : Efficacité de l'Oligothérapie Orale**INTRODUCTION**

Considérée comme une médecine douce ancestrale, l'oligothérapie a pour vocation d'être un soutien thérapeutique. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'efficacité d'oligoéléments utilisés par voie orale, via des essais cliniques et méta-analyses, pour aboutir à une conclusion générale sur l'efficacité de l'oligothérapie orale. Nos recherches ont concerné les éléments les plus couramment utilisés en oligothérapie orale: le chrome, le cuivre, le lithium, le manganèse, le sélénium, le zinc et les complexes élémentaires : cuivre-or-argent, manganèse-cobalt, manganèse-cuivre et zinc-nickel-cobalt.

METHODE

Ce travail est une revue systématique de la littérature. Nos critères de jugement principaux ont été ciblés sur l'efficacité d'un protocole à une ou deux composantes, comprenant un oligoélément, ou bien, un ou deux complexe(s), dans le cadre d'une pathologie bénigne rencontrée en médecine générale.

RESULTATS

Ont été inclus 9 articles (12 études, N=1704) : 11 essais contrôlés randomisés en double-aveugle et une méta-analyse. Aucune étude n'a été incluse pour le bismuth, le manganèse et le sélénium. Nous contions 7 champs d'application différents: la perte de poids pour le chrome, la gonarthrose pour le cuivre, l'anxiété mineure pour le lithium, l'acné pour le zinc, l'asthénie fonctionnelle pour le Cu-Au-Ag, les infections ORL récidivantes de l'enfant pour l'association Cu-Au-Ag + Mn-Cu, la colopathie fonctionnelle pour l'association Mn-Co + Mg et le régime amaigrissant pour le Zc-Ni-Co.

La majorité des essais cliniques ont rapporté des résultats positifs en faveur de l'oligothérapie. Seule la méta-analyse contestait la significativité clinique des résultats de l'effet du chrome sur la perte de poids. Toutes les études, excepté une, concernaient des adultes.

DISCUSSION

Toutes les études statuaient en faveur de l'oligothérapie. Nous avons pris ces résultats avec précaution. Tous les ECR inclus étaient de faible niveau de preuve. L'ensemble des oligoéléments a peu été étudié avec pour certain un seul ECR à leur actif. Seule la méta-analyse contestait la significativité des résultats et conclut sur l'absence de supériorité du chrome face au placebo. Pour les ECR, la responsabilité d'un effet placebo sur les résultats positifs était probable. Aux vues de la rareté des études et de leur faible puissance, nous ne pouvions pas statuer sur l'efficacité du cuivre, du lithium, du zinc, du Cu-Au-Ag, du Mn-Co, du Mn-Cu et du Zn-Ni-Co, nécessitant d'être investie scientifiquement.

CONCLUSION

Aucune preuve fiable et solide n'a été constatée pour orienter les décisions définitives concernant l'efficacité des traitements oraux en oligothérapie. Ainsi, l'oligothérapie orale, pourtant ancestrale, nécessite incontestablement d'être soumise à de nouvelles études plus robustes. La recommandation de cette méthode utilisant les oligoéléments, doit donc se faire en conscience et en connaissance de ses limites.

JURY : Président : Monsieur le Professeur Alain MOREAU PrésidentJuges : Monsieur le Professeur Jean-Pierre FAUVEL

Monsieur le Professeur GUEYFFIER François

Madame Jeannie le Professeur HELENE-PELAGE

Directeur de Thèse : Docteur en médecine Madame MUZELLE Véronique

Adresse du candidat :

UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD