



HAL
open science

Indications de l'eau thermale d'Uriage : place des oligoéléments

Louis Lauricella

► **To cite this version:**

Louis Lauricella. Indications de l'eau thermale d'Uriage : place des oligoéléments. Sciences pharmaceutiques. 1992. dumas-03358973

HAL Id: dumas-03358973

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03358973>

Submitted on 29 Sep 2021

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Je ne remplace

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I

SCIENCES, TECHNOLOGIE ET MEDECINE

U.F.R. DE PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI - 38700 LA TRONCHE

ANNEE 1992

N° D'ORDRE

7004

INDICATIONS DE L'EAU THERMALE D'URIAGE :

PLACE DES OLIGOELEMENTS

T H E S E

Présentée à l'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE

Pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Monsieur LAURICELLA Louis

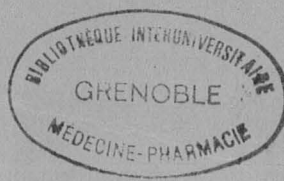
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 30 Janvier 1992
devant :

Monsieur le Professeur J. ROCHAT, Président du Jury

Mademoiselle J. ARNAUD, Docteur

Monsieur M. COCOLOMB, Pharmacien



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I

SCIENCES, TECHNOLOGIE ET MEDECINE

U.F.R. DE PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI - 38700 LA TRONCHE

ANNEE 1992

N° D'ORDRE

INDICATIONS DE L'EAU THERMALE D'URIAGE :

PLACE DES OLIGOELEMENTS

T H E S E

Présentée à l'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE

Pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Monsieur LAURICELLA Louis

[Données à caractère personnel]



Cette thèse sera soutenue publiquement le 30 Janvier 1992
devant :

Monsieur le Professeur J. ROCHAT, Président du Jury

Mademoiselle J. ARNAUD, Docteur

Monsieur M. COCOLOMB, Pharmacien



115 012645 8

Je tiens à remercier tout particulièrement:

Monsieur ROCHAT

président du jury ,
à qui , je désire exprimer toute ma reconnaissance, car ,
malgré un emploi du temps chargé , il a su me conseiller et
m'orienter tout au long de ce travail ,

Josiane ARNAUD

pour sa patience et sa disponibilité, et pour les longues heures
passées à corriger et à enrichir ce travail ;
pour m'avoir permis l'accès du laboratoire de Biochimie C,

Marc COCOLOMB

maître de stage officinal,
pour m'avoir accueilli dans son officine
et pour avoir accepté de participer à ce jury.

Je tiens à remercier tout particulièrement mes parents;
qu'ils reçoivent par ce document le témoignage de ma reconnaissance pour
l'aide qu'ils m'ont apportée en toutes circonstances.

A mes frères Didier et Stéphan, pour m'avoir supporté (dans tout les sens du
terme !)

A Sandrine et Véro, parce que je les aime toutes les deux ...

A toute ma grande famille

A mes amis Michel, Athan, et Fred sur lesquels on peut toujours compter

A Fanny , pour qui ,on "tuera la sorcière"

A mes "compagnons de voyage":

Squale "le rescapé", le seul à tenter de se sauver du naufrage,
Mumm, toujours "pétillante" et fin cordon bleu,
Raffy, l'artiste exilée, de qui j'attends toujours un petit souvenir,
Sandrine, qui ne m'a pas toujours tout dit,
Valérie pour sa bonne humeur et son rire communicatif,
Hélen, la parisienne voyageuse, qui m'invitera sûrement un jour...

A Mr et Mme CHAMPON, pour leur accueil toujours chaleureux

A Carine et Cyril , mes dactylo préférés (la pdt)

A ceux , qui de près ou de loin , m'ont aidé.

PLAN

1ère Partie : LA CURE THERMALE D'URIAGE

PAGES

I HISTORIQUE	9
II ETUDE DE LA REGION	12
II.1 SITUATION	12
II.2 HYDROGEOLOGIE	12
III L'EAU THERMALE D'URIAGE	12
III.1 GENERALITES	12
III.2 ANALYSES PHYSIQUES	13
III.3 ANALYSES CHIMIQUES	13
III.4 ANALYSES BACTERIOLOGIQUES	14
IV PROPRIETES DE L'EAU THERMALE D'URIAGE	14
IV.1 GENERALITES	14
IV.2 METABOLISME ET ROLE DU SOUFRE	16
IV 2.1 Métabolisme	16
IV 2.2 Rôle du soufre	16
IV.3 LES BAREGINES	17
V INDICATIONS THERAPEUTIQUES DE LA CURE THERMALE D'URIAGE	18
V.1 GENERALITES	18
V.2 RHUMATOLOGIE	19
V 2.1 La Polyarthrite rhumatoïde	19
V. 2.1.1 Epidémiologie	19
V. 2.1.2 Phase initiale	19
V. 2.1.3 Phase d'état	21
V. 2.1.4 Traitements	24
V. 2.2 Rhumatisme Psoriasique	25

V. 2.2.1	Définition et épidémiologie	25
V. 2.2.2	Clinique	25
V. 2.2.3	Complication	26
V. 2.2.4	Signes Biologiques	27
V. 2.2.5	Diagnostic	27
V. 2.2.6	Traitements	27
V. 2.3	La spondylarthrite ankylosante	28
V. 2.3.1	Epidémiologie	28
V. 2.3.2	Clinique	28
V. 2.3.3	Radiologie	30
V. 2.3.4	Biologie	30
V. 2.3.5	Diagnostic	30
V. 2.3.6	Traitements	31
V. 2.4	Arthrose(s)	31
V. 2.4.1	Epidémiologie	31
V. 2.4.2	Classification	31
V. 2.4.3	Anatomie pathologique	32
V. 2.4.4	Etiologie	33
V. 2.4.5	Pathogénie	34
V. 2.4.6	Clinique	34
V. 2.4.7	Biologie	35
V. 2.4.8	Traitements	35
V. 3	DERMATOLOGIE	36
V. 3.1	Le Psoriasis	36
V. 3.1.1	Clinique	36
V.3.1.1.1	Psoriasis vulgaire	36
V.3.1.1.2	Autres formes	38
V.3.1.1.3	Formes cliniques graves	39
V. 3.1.2	Epidémiologie	40
V. 3.1.3	Traitements	41

V. 3.2	Les eczémas	43
V. 3.2.1	Aspects anatomocliniques	43
V. 3.2.2	Eczéma constitutionnel	44
V. 3.2.3	Eczéma de contact	46
V.4	O.R.L.	49
V. 4.1	Sinusites frontales et maxillaires	49
V. 4.1.1	Signes cliniques	50
V. 4.1.2	Le traitement	50
V. 4.2	L'ozène	51
V. 4.3	Otites chroniques	52
V. 4.4	Rhinites récidivantes	52
V. 4.5	Affections catarrhales des voies aériennes supérieures	53
V. 4.5.1	Les pharyngites chroniques	53
V. 4.5.2	Les laryngites chroniques	54
VI	LES TECHNIQUES DE CURE UTILISEES A URIAGE	54
VI 1	LES TECHNIQUES THERMALES EXTERNES	54
VI 1.1	Les bains	54
VI 1.2	Les douches	55
VI 1.4	Les vapeurs thermales	55
VI 1.5	Les boues	56
VI 1.6	La piscine	56
VI 1.7	Les techniques de cure utilisées par l'O.R.L	56
VI 2	LES TECHNIQUES THERMALE INTERNES	60
VI 2.1	L'ingestion	60
VI 2.2	L'injection	60

II INFLAMMATION ET RHUMATISMES	69
II.1 MECANISME BIOCHIMIQUE	69
II.2 INTERVENTION DES OLIGOELEMENTS	71
II 2.1 Le Cuivre	71
II 2.2 Le Sélénium	72
II 2.3 Le Zinc	73
II 2.4 Le Fer	73
II.3 RESULTATS DES ETUDES DE STATUTS	76
II 3.1 Le Cuivre	76
II 3.2 Le sélénium	81
II 3.3 Le zinc	83
II 3.4 Le Fer	87
II 3.5 Conclusions	89
II.4 RESULTATS DES ETUDES DE SUPPLEMENTATION	
II 4.1 Le Cuivre	93
II 4.2 Le Sélénium	94
II 4.3 Le Zinc	95
II 4.4 Le Fer	96
II.5 INFLUENCE DES TRAITEMENTS USUELS	
II 5.1 Le Cuivre	96
II 5.2 Le sélénium	98
II 5.3 Le Zinc	99
II 5.4 Le Fer	101
II.6 HYPOTHESES	102
II.7 RELATION SILICE ET INFLAMMATION	103

III OLIGOELEMENTS ET DERMATOLOGIE

III.1 LE ZINC	104
III 1.1 Rôle du zinc	104
III 1.2 Etudes de statut	105
III 1.3 Utilisation thérapeutique du zinc	107
III.2 LE SELENIUM	109
III.3 LE CUIVRE	111

3ème Partie : DOSAGE DE CERTAINS OLIGOELEMENTS DANS L'EAU D'URIAGE

I METHODE UTILISEE	113
II PRELEVEMENTS	116
III RESULTATS	117
IV COMPARAISON AVEC LES DOSAGES ANTERIEURS	117
CONCLUSION	119
BIBLIOGRAPHIE	120

ANNEXE

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

- A.D.N.: Acide Désoxyribonucléique
- A.I.N.S.: Antiinflammatoires non stéroïdiens
- A.M.P.c: Adénosine Monophosphate cyclique
- A.R.A.: American Rheumatism Association
- A.R.N.: Acide Ribonucléique
- Cp: Céruloplasmine
- D.P.A.: D-pénicillamine
- GSH-Px: Glutathion peroxydase
- Ig: Immunoglobuline (A, G, E)
- L.D.H.: Lactate Deshydrogénase
- L.E.M.: médiateur leucocytaire endogène ou interleukine 1
- L.T.: Leucotriène
- P.A.F. aceter: Platelet Activating Factor (aceter)
- P.G.: Prostaglandine (E, F)
- P.N.: Polynucléaires
- P.R.: Polyarthrite Rhumatoïde
- S.A.: Spondylarthrite Ankylosante
- S.O.D.: Superoxyde Dismutase
- t° : température
- ° C : degrés Celcius
-° : nom commercial déposé

LA STATION THERMALE D'URIAGE

I HISTORIQUE : Uriage des romains, à nos jours (49)

La station thermale actuelle d' Uriage les Bains peut s'enorgueillir de posséder un patrimoine historique important.

En effet, soit par des découvertes fortuites, dûes au hasard, soit à la suite de fouilles organisées, on peut affirmer qu'Uriage était déjà une station thermale à l'époque romaine (Ie - IVe siècle).

Les premières découvertes datent de 1781-1782 : des conduites de plomb et de briques furent mises à jour.

Puis grâce à des fouilles organisées sous le contrôle du Comte de St FERREOL (propriétaire de la source), on a découvert en 1834, un petit édifice qui servait à chauffer l'eau minérale, appelé Hypocauste.

En 1914, le Docteur Flandrin, découvre un "hémicycle et des galeries donnant sur un réseau à ciel ouvert".

Aujourd'hui, il ne reste de ces découvertes que des plans datant de la période du Comte de St FERREOL et des photographies prises par le Docteur Flandrin, ainsi que quelques indices de la présence romaine.

Ces indices sont : - des éléments de construction :

briques et tuiles datées du 1er siècle après J.C.

- des éléments de mobilier :

céramiques et poteries romaines du 2ème siècle, trois statuettes en bronze dont l'une est conservée au musée d'Art et histoire de Genève (les deux autres ayant disparu).

Des pièces de monnaies romaines frappées sous les empereurs VESPASIEN (69-79), TITUS (79), HADRIEN (117-138), COMMODE (180), CLAUDE II (vers 250), MAXIMILIEN (300), CONSTANTIN (306-337).

Depuis 1977, des travaux du centre d'Archéologie de Grenoble et de l'Isère et de la Société Alpine de Documentation et de Recherche en Archéologie Historique, ont mis en évidence une voie dallée avec un caniveau aboutissant à une piscine : cette structure fut en partie détruite pour construire l'hôpital thermal actuel.

Le fait que les vestiges soient enfouis sous un sous-bois, rend difficile toute nouvelle fouille archéologique.

A la chute de l'empire Romain, les ordres religieux puis les seigneurs propriétaires des terres prennent en charge ces vestiges "d'établissement thermal" : mais tour à tour, ils ne s'y intéressent pas.

En France, rares sont les médecins qui utilisent les pratiques thermales. A Uriage, le Baron ALLEMAN fait détruire ce qui reste des thermes, à cause des désagréments qu'apportent les quelques personnes qui continuaient à fréquenter la source.

Depuis, on perd la trace de toute activité thermale à Uriage.

En 1684, Guy ALLARD dans "le dictionnaire historique et géographique" qualifie les eaux d'Uriage, "d'eaux minérales chaudes salutaires".

Henri IV essaya de réglementer l'administration et la surveillance des sources : il nommera un surintendant général des Bains et des Fontaines minérales. De plus, trois membres de la commission Royale de Médecine devront analyser les eaux déjà connues, et chercher de nouvelles sources.

Au début du XIXe siècle, Uriage était encore inconnu. On trouvait à la place de l'établissement thermal actuel, un marécage qui laissait s'échapper une odeur d'oeuf pourri. Les gens des environs venaient s'y soigner car ils tenaient de leurs ancêtres que cette eau avait des "propriétés particulières".

En 1820, la propriétaire de la source, la marquise de GAUTHERON, grâce au Docteur BILLEREY, fit construire ce que l'on peut appeler un "établissement thermal". Le développement de ce prémice de station thermale s'accéléra avec la famille St FERREOL qui hérita de la source, aidée par le Docteur WULFRANC GERDY, correspondant de l'académie de médecine.

En 1850, 20000 bains ou douches étaient donnés.

Dans la 2ème partie du XIXe siècle, le Docteur DOYON, qui fonda les annales de dermatologie, fit connaître les propriétés de l'eau d'Uriage dans ce domaine.

Le bulletin de l'académie de médecine (séance du 3 avril 1877) publie un article sur l'eau d'Uriage et propose au Ministre de l'agriculture et du commerce de délivrer l'autorisation d'exploiter cette source. Celle-ci sera effective le 28 avril 1877 (voir photocopie) : la station d'Uriage était née.

MINISTÈRE
DE L'AGRICULTURE ET DU COMMERCE.

Arrêté.

Le Ministre de l'Agriculture et du Commerce,

Vu la demande présentée par M. le comte
de St-Ériol, à l'effet d'obtenir l'autorisation
d'exploiter, pour l'usage médical, les sources
d'eaux minérales qui alimentent l'établissement
thermal d'Uriage, situé à St. Martin-
d'Uriage (Isère), et dont il est propriétaire;

Vu les rapports des Ingénieurs des mines,
en date des 25 janvier et 29 mai 1876;

L'avis du Conseil ~~hygiénique~~ départemental
d'hygiène, du 28 Juin 1876;

L'avis du Préfet de l'Isère, du 3
Juillet 1876;

L'avis de l'Académie de Médecine,
en date du 3 Avril 1877;

Vu l'art. 1^{er} de l'ordonnance du 18
Juin 1823, l'art. du 14 juillet 1836, le
Décret du 28 Janvier 1863 et l'arrêté du
30 Août 1871;

Sur le rapport du Directeur

Uriage devint le lieu de "pèlerinage" très fréquenté fin du XIXe, début du XXe siècle : de nombreuses personnalités sont venues se soigner, ou se montrer, ou jouer au casino.

Depuis la sécurité sociale a pris en charge les cures thermales, ce qui a permis l'éclosion d'un "thermalisme social" qui touche beaucoup plus de malades.

En 1977, Uriage s'est doté d'un hôpital thermal (90 lits) : il permet aux invalides ou grands malades de suivre la cure thermique.

La fréquentation de la station thermale d'Uriage est en progression ces dernières années :

année	curistes
1988	4880
1989	5386
1990	6230
1991	7000
	(estimation)

II ETUDE DE LA REGION

II 1 SITUATION

Uriage est une station thermale située dans l'Isère, à 12 km de Grenoble. Uriage n'est pas une commune : elle est partagée entre Vaulnavay le Haut et St Martin d'Uriage.

L'altitude est de 415 m. La station thermale est bordée d'un immense parc de 1500 m de long.

II 2 HYDROGEOLOGIE

Uriage fait partie des stations thermales de la zone alpine, et plus précisément de la zone cristalline avec sa couverture triasique. La station n'exploite qu'une source.

L'eau remonte par une diaclase : cette diaclase, qui correspond à des divisions de la roche, a pris naissance lors d'efforts consécutifs à des torsions et des plissements. Mais ces divisions n'ont pas entraîné de dénivelations entre les différentes couches de terrain.

L'émergence est accessible grâce à un travers-banc rectiligne de 300 m (notée "galerie inférieure" sur le schéma) qui pénètre dans le lias schisteux au bout de 263 m et à partir duquel part une galerie de 8 m qui suit la diaclase. Un puit oblique de 8 m a été construit pour augmenter le débit.

Il existe une galerie dite supérieure, creusée en 1843, se terminant par un sondage vertical de 28 m. Cette galerie draine, au-dessus du captage, les eaux froides infiltrées dans les moraines et permet leur élimination (voir schémas).

III L'EAU THERMALE D'URIAGE

III 1 GENERALITES

Uriage n'exploite qu'une source (il existe une source ferrugineuse non exploitée). L'eau arrive directement du griffon à l'établissement thermal. Le débit de cette source est de 250 l/mn. La température est qualifiée de tiède : elle est de 27°C à l'émergence et de 24°C à la buvette (station).

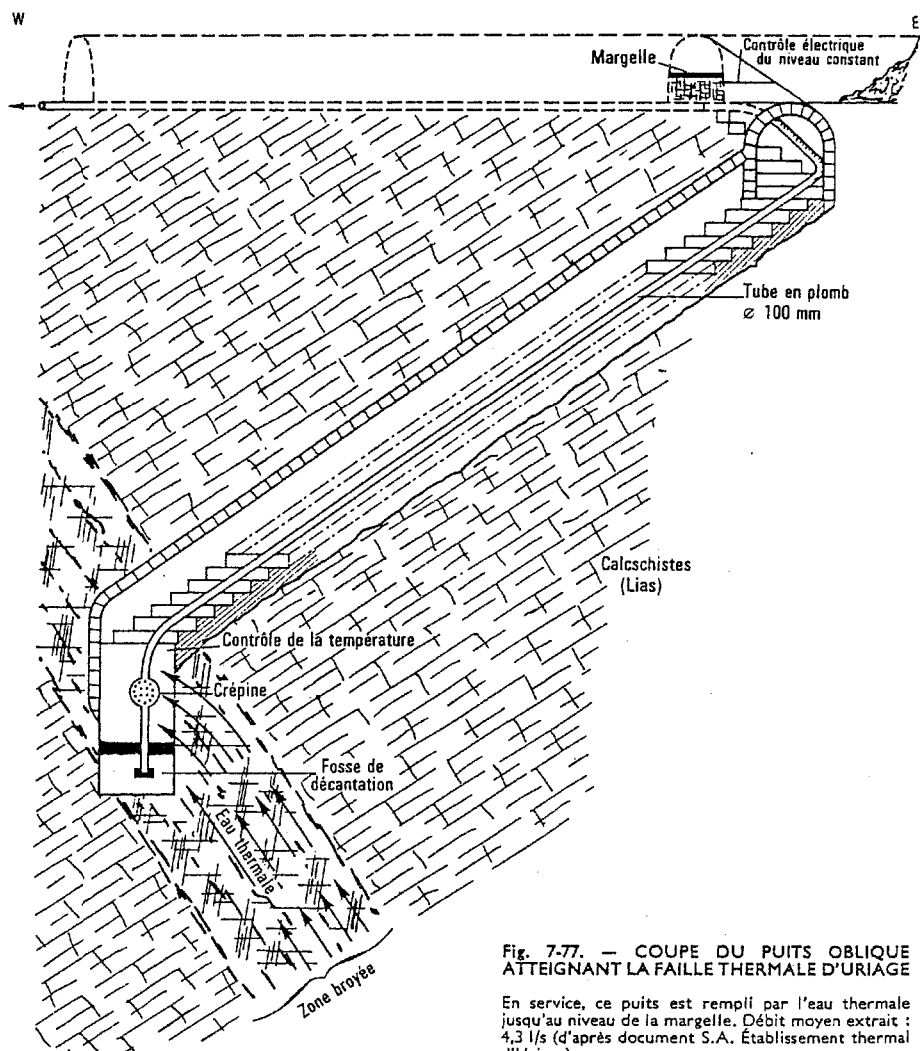


Fig. 7-77. — COUPE DU Puits OBLIQUE ATTEIGNANT LA FAILLE THERMALE D'URIAGE

En service, ce puits est rempli par l'eau thermale jusqu'au niveau de la margelle. Débit moyen extrait : 4,3 l/s (d'après document S.A. Établissement thermal d'Uriage).

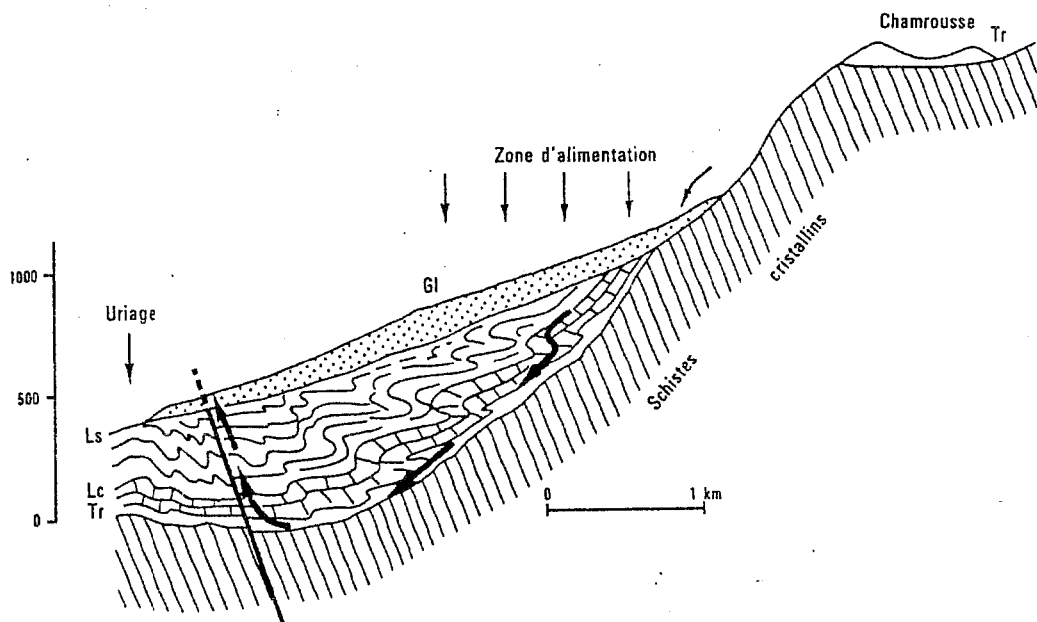


Fig. 7-64. — ORIGINE DES EAUX D'URIAGE

G1 : moraines; Ls : Lias schisteux; Lc : Lias calcaire; Tr : Trias (gypses, dolomies, calcaires dolomitiques).

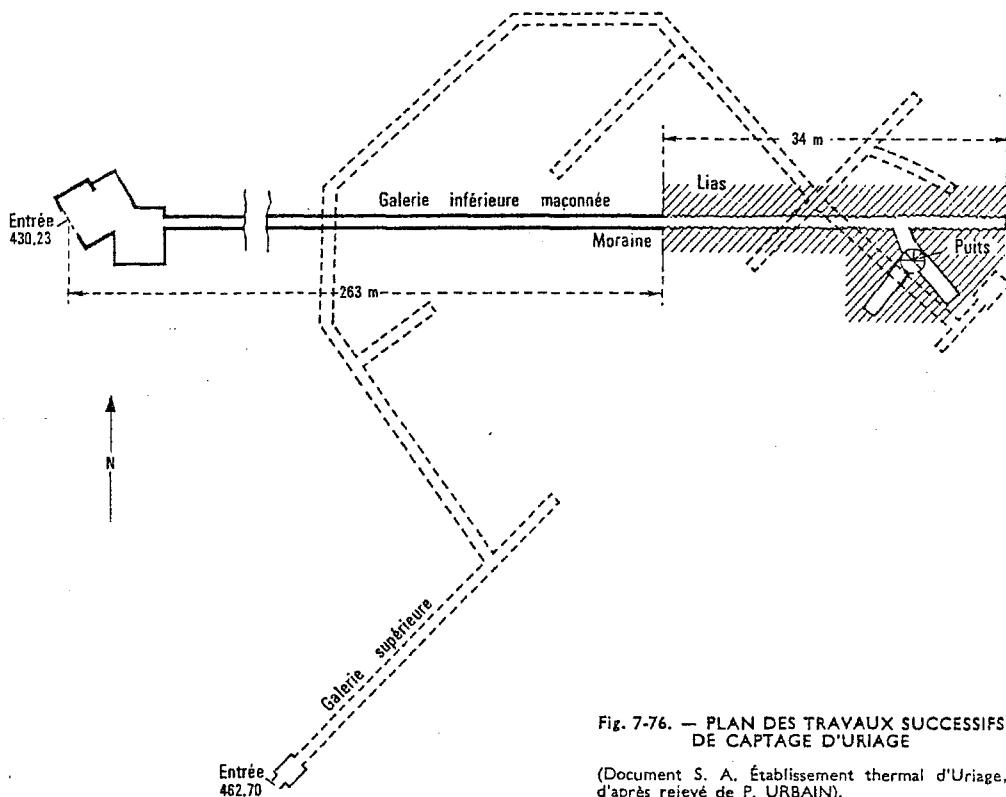


Fig. 7-76. — PLAN DES TRAVAUX SUCCESSIFS DE CAPTAGE D'URIAGE

(Document S. A. Établissement thermal d'Uriage, d'après relevé de P. URBAIN).

III 2 ANALYSES PHYSIQUES

- La saveur est salée : elle est due à la présence de NaCl.
- L'odeur caractéristique d'oeuf pourri marque la présence d'H₂S.
- La turbidité (gouttes de mastic : 7), dénote un petit louche (S°)
- Le pH est pratiquement neutre : 6,5 à 7.
- La résistivité de l'eau à 18°C est de : 70 ohms.cm⁻¹. Elle est le reflet de la minéralisation.
- la radioactivité de l'eau thermale d'Uriage est faible, et son action n'est pas primordiale.

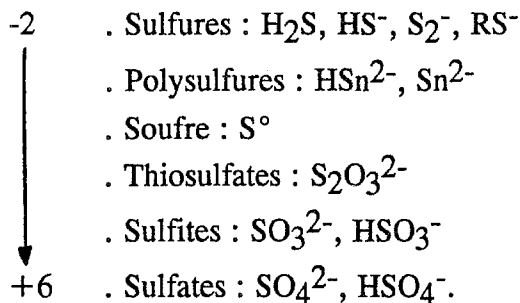
III 3 ANALYSES CHIMIQUES

L'eau d'Uriage est qualifiée de sulfurée, chlorurée sulfatée sodique, hypothermale et isotonique. (voir l'analyse du 6/6/89).

Remarques sur les espèces soufrées en solution aqueuse :

De multiples espèces soufrées peuvent exister dans les eaux naturelles.

états d'oxydation



Mais les seules espèces représentatives sont les sulfures acides, le soufre et les sulfates, d'après le calcul d'équilibre thermodynamique. De nombreuses analyses chimiques sont incomplètes et donc inexploitable en terme de sulfuration : il manque souvent les mesures du potentiel électrochimique ou de minéralisation.

Après l'émergence et avant son usage thérapeutique, l'eau est exposée à l'atmosphère : les sulfures sont oxydés. A température ambiante, le soufre devient l'espèce intermédiaire (l'eau se trouble car le soufre se dépose) entre sulfures et sulfates :

1ère PARTIE :

LA CURE THERMALE D'URIAGE

laboratoire régional d'analyses des eaux

100 rue de la République - 13001 Marseille

Pro. Essou. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

RESULTATS D'ANALYSE D'EAU

opérateur : M. GUILLOT à la faculté de médecine

No 15821

TYPE I

pour le compte de : ETABLISSEMENT THERMAL

lieu de prélèvement : URIAGE

LABORATOIRE DES MEDECINS

réseau de distribution

origine de l'eau : SOURCES THERMALES

eau non traitée

prélèvement effectué le 06/06/89 à 15h00 par M. GUILLOT, AGENT PRELEVEUR

importance des pluies dans les 10 jours précédents : Faibles

température atmosphérique du lieu de prélèvement : 20°C Température de l'eau : 24°C

analyse commencée le 06/06/89

Couleur : bleutée

analyse Physique :

Couleur (u. PtCo) : Saveur : minérale salée Odeur : H2S

PH 20°C : Turbidité (gouttes de mastic) : 7

Conductivité en microS cm-1 à 20°C 12650

analyse Bactériologique :

Dénombrement total des bactéries sur gélose nutritive :

a - Nombre de colonies après 24 heures à 37°C par ml 0

b - Nombre de colonies après 72 heures à 20-22°C par ml 0

(1) Nombre d'Escherichia coli dans 100 ml 0

(2) Nombre de bactéries coliformes dans 100 ml 0

(3) Nombre de Clostridium sulfito-réducteurs dans 100 ml 0

(4) Nombre de streptocoques fécaux dans 100 ml 0

laboratoire régional d'analyses des eaux

10000 - Québec - Québec (Québec) - Québec

Professeur F. Gagnon, Directeur - Professeur J. Gauthier, Directeur adjoint

Service de chimie de l'eau et de la qualité de l'air

TYPE I No. 15821 (SUITE)

analyse Chimique :

Oxygène cédé par $KMnO_4$ à chaud en 10 mn (milieu alcalin) mg/l	1
Dureté totale (degré hydrotimétrique)	141
Titre alcalimétrique complet (T.A.C.)	34,4
Silice, en mg/l, de SiO_2	40
Anhydride carbonique libre, en mg/l, de CO_2	136,4
Hydrogène sulfuré, en mg/l de H_2S	
Oxygène dissous, en mg/l, de O_2	1,12
Chlore libre, en mg/l, de Cl_2	
Résidu sec à 105 °C - 110 °C en mg/l	9889
Résidu sec à 500 °C en mg/l	
Recherche de l'agressivité (alcalinité au méthylorange, en mg/l de CaO) :	
PH avant marbre à 11 °C	6,69
PH après marbre	6,77
PH de saturation à 24 °C	6,72
Commentaire :	

Dosage des cations : 157,79 meq/l	mg par litre	meq/l
Calcium, en Ca^{++}	395	19,7105
Magnésium, en Mg^{++}	103	8,4758
Ammonium, en NH_4^+	0,04	0,0022
Sodium, en Na^+	2950	128,2955
Potassium, en K^+	51	1,3040
Fer, en Fe^{+++}	< 0,05	
Manganèse, en Mn^{++}	0,16	0,0058
Aluminium, en Al^{+++}	0,04	0,0044

Dosage des anions : 158,03 meq/l

Carbonique, en CO_3^{--}	0	0,0000
Bicarbonique, en HCO_3^-	420	6,8838
Chlorures, en Cl^-	3750	105,7875
Sulfurique, en SO_4^{--}	2100	43,7220
Nitreux, en NO_2^-	< 0,015	
Nitrique, en NO_3^-	0,1	0,0016
Phosphorique, en PO_4^{--}	52	1,6426

analyse chimique :

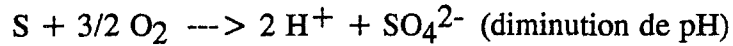
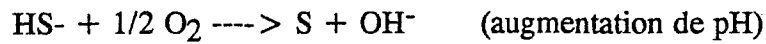
Minéralisation totale très élevée. Eau calcaire trop séléniteuse trop riche en chlorures de sodium. Turbidité peu élevée. Présence d'ammoniaque. Eau sulfurée calcique et magnésienne.

analyse bactériologique :

Le nombre total de bactéries est nul. Absence de germes test de contamination fécale.

22/06/89

Le Directeur



La formation de sulfates est tardive et nécessiterait des températures plus élevées. Cette réaction d'oxydation est très lente, mais peut être accélérée par une activité microbienne spécifique, une intensité lumineuse importante...

L'eau d'Uriage est très minéralisée et réputée pour sa forte sulfuration (6 mg/l). Mais ces concentrations doivent être relativisées si on les compare aux taux de sulfates :

en effet, DAZY (46) a effectué des mesures :

HS^- : 0,18.10⁻³ moles/l $t^\circ = 27^\circ\text{C}$

SO_4^{2-} : 28.10⁻³ moles/l $\text{pH} = 6,6$

facteur d'ionisation : 0,22

potentiel électrochimique $E_h = -0,290 \text{ V}$

III 4 ANALYSES BACTERIOLOGIQUES

L'eau d'Uriage est qualifiée dans les publications, d'eau "bactériologiquement pure". Les analyses effectuées montrent l'absence de bactéries : germes tests de contaminations fécales (E.coli, coliformes, streptocoques fécaux) ou autres (clostridium sulfitoréducteurs, par exemple).

IV PROPRIETES DE L'EAU THERMALE D'URIAGE

IV 1 GENERALITES

D'après P. DELORE (49) : "l'eau minérale n'est pas une simple solution saline; c'est une véritable lymphe minérale qui transmet des forces plus qu'elle n'apporte de matière : l'eau minérale est une force de la nature qui apporte à l'homme l'énergie provenant du centre de la terre".

La cure thermique peut se définir comme un traitement à base d'eau minérale (ou dérivé), au lieu d'émergence de la source, à l'aide de techniques appropriées.

Les facteurs d'efficacité d'une cure thermale sont :

- . l'eau et ses dérivés (vapeurs, boues, gaz...),
- . des techniques thermales appropriées,
- . le repos ou la coupure du milieu professionnel ou familial,
- . la période d'éducation sanitaire (les personnes au repos étant plus réceptives aux conseils d'éducation sanitaire, comme la diététique).

On peut remarquer que les techniques thermales sont de plus en plus développées : elles permettent de tirer un meilleur profit des qualités intrinsèques des eaux minérales.

L'eau thermale d'Uriage est classée parmi les eaux sulfurées chlorurées sodiques. Sa principale caractéristique est d'être parfaitement isotonique par rapport au plasma (isotonie physique et chimique), et bactériologiquement pure.

C'est LARAT (74) qui reporta cette propriété à l'Académie de Médecine en 1925 : il démontra que les points cryoscopiques du sérum sanguin et de l'eau d'Uriage étaient très proches (0,53 contre 0,55). De plus, il poussa plus loin en prouvant l'absence absolue d'hémolyse des globules rouges quand on mélangeait de l'eau d'Uriage avec du sang. Cette propriété permet l'utilisation de l'eau en injections.

Quelques études ont été réalisées sur l'eau d'Uriage :

SANTENOISE (123) a montré avec le test du bronchospasme histaminique, que l'eau d'Uriage en injection était capable d'augmenter la résistance des cobayes à l'aérosol d'histamine. Il a donc évoqué une action antihistaminique de l'eau : cette action protectrice ne se produit pas immédiatement, mais seulement après une cure d'injections.

ROCHAT (115) et coll., ont démontré grâce à la méthode des organes isolés (iléons de cobayes adultes), que l'eau d'Uriage diminuait de façon significative l'importance du spasme histaminique témoin. Cet antagonisme de l'eau ne se manifeste pas immédiatement.

- Rôle dans le métabolisme glucidique :

L'insuline qui régule le glucose sanguin comporte dans sa formule du soufre.

- Rôle antitoxique :

Le soufre intervient dans la détoxification de certains composés : au niveau du foie il participe à la sulfoconjugaison.

- Rôle antiseptique :

Cette action est surtout due à H_2S et aux glairines (voir plus loin) : le soufre est microbicide et parasiticide vis à vis de germes (peu nombreux mais dont le streptocoque).

* Action sur les tissus articulaires :

Cette action est trophique : le cartilage articulaire contient de l'acide chondroïtique sulfurique. Les tissus périarticulaires (capsules, tendons, synovie) comportent de la mucine qui est aussi un composé soufré.

* Action sur l'appareil respiratoire :

- Action expectorante : le soufre favorise les sécrétions de mucus (cellules mucipares) ce qui élimine les agents étrangers (microbes, poussières...).

L'apport de soufre va provoquer ces sécrétions défensives. (remarque : la carbocystéine, agent expectorant, ou Mucomyst° contient du soufre).

- Action anticatarrhale : l'action antiseptique du soufre prend le relais, ce qui va diminuer les sécrétions purulentes.

- Action sur la muqueuse : le soufre provoque une congestion de la muqueuse et une vasodilatation locale, d'où une stimulation de la vitalité.

- Action sédatrice : due à l'action antispasmodique d' H_2S .

IV 3 LES BAREGINES

L'eau d'Uriage, comme toutes les eaux sulfureuses, contient de la matière organique. Cette substance est soluble et donne à l'eau une certaine "onctuosité". Elle est concomitante avec une substance qui flotte dans les bassins d'eau sulfureuse : la glairine ou la barégine.

C'est une substance d'aspect mucilagineux qui se forme à l'émergence : C'est un mélange d'algues (cyanophycées) et de microbes (sulfuraires) qui oxydent les dérivés hydrogénés du soufre (H₂S) pour libérer du soufre libre. En outre, la barégine contient de nombreux éléments minéraux provenant de l'eau, des enzymes, des hormones, des vitamines.

V INDICATIONS THERAPEUTIQUES DE LA CURE THERMALE D'URIAGE

V 1 GENERALITES

La station thermale d'Uriage possède trois indications thérapeutiques : la rhumatologie est la première, la dermatologie et l'oto-rhino-laryngologie complètent les indications et font d'Uriage une station thermale complète.

Comme toute affection relevant du thermalisme, le diagnostic de la maladie doit être mentionné sur l'entente préalable remplie par le médecin prescrivant la cure. L'examen clinique ainsi que les examens biologiques ou radiologiques précéderont toute demande de cure.

Les indications sont :

- en rhumatologie :
 - * les rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde PR, spondylarthrite ankylosante SA, périarthrite),
 - * le rhumatisme psoriasique,
 - * les arthroses.
- en dermatologie :
 - * le psoriasis (sous toutes ses formes),
 - * les eczémas (d'adultes et d'enfants, de sensibilisation ou constitutionnels),
 - * les acnés (vulgaires de l'adolescent, rosacés de l'adulte, manifestations séborrhéïques),
- en ORL :
 - * les sinusites frontales et maxillaires,
 - * les rhinites récidiventes
 - * les otites moyennes chroniques,
 - * l'ozène,
 - * les affections catarrhales des voies aériennes supérieures.

V 2 RHUMATOLOGIE

V 2.1 La polyarthrite rhumatoïde (PR)

La PR est une maladie caractérisée par une inflammation articulaire chronique (elle est classée dans le groupe des connectivites.). L'étiologie est inconnue.

V2.1.1 Epidémiologie

La prévalence oscille entre 0,3 et 1,5 % selon les populations et les auteurs. En France l'estimation est de 0,5 % (soit 275000 personnes). Le femme est quatre fois plus touchée que l'homme (69).

La PR peut survenir à tout âge (après 15 ans), mais la survenue se situe surtout entre 50 et 60 ans (ménopause). Il existerait un facteur génétique, mais il est peu important.

Le facteur rhumatoïde (HLA DR₄) est retrouvé chez 70 % des malades alors qu'il atteint 28 % de la population témoin saine. (69)

V2.1.2 Phase initiale

* Clinique :

Le début insidieux et progressif de cette maladie retarde souvent le diagnostic : celui-ci repose sur les critères de l'A.R.A. (voir tableau).

4 critères suffisent pour retenir le diagnostic avec une sensibilité de 93 % et une spécificité de 90 % (79)

Les premiers signes sont :

- l'enraidissement douloureux et matinal ainsi que le gonflement des articulations des mains (interphalangiennes proximales, mercaptophalangiennes et poignets) souvent symétrique.

- ce phénomène peut s'étendre ensuite aux genoux, coudes et épaules...

Remarque : le début peut être brutal et peut faire penser à un rhumatisme articulaire aigü mais il y a des signes distinctifs tels que l'absence d'antistreptolysine, par exemple (121)

* **Biologie :**

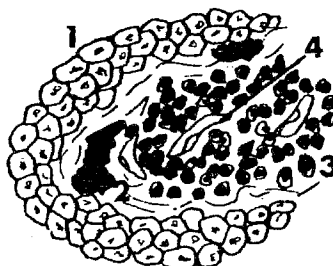
- syndrome inflammatoire : augmentation de la VS et des protéines de l'inflammation
- anémie discrète
- réactions au latex et Waaler-Rose souvent négatives; elles se positives au bout d'un an.

* **Radiologie :**

la synovite entraîne une destruction osseuse et cartilagineuse visible sur les radiographies.

* **Histologie :**

La biopsie de la membrane synoviale permet de mettre en évidence une synovite rhumatoïde



— SYNOVIALE RHUMATOÏDE.

1) Hyperplasie de la couche bordante; 2) dépôts fibrinoïdes; 3) infiltration lympho-plasmocytaire; 4) hypervascularisation (d'après Ch. Cywiner-Golenzter).

* Le diagnostic est difficile. Le tableau clinique peut être très varié, voir tableau (69)

— ASPECTS INAUGURAUX
DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

• **Atteintes articulaires :**

- Arthrites chroniques symétriques des MP et IPP.
- Monoarthrite chronique.
- Atteinte prédominante des racines (épaules et hanches).
- Oligoarthrites asymétriques.
- Ténosynovites isolées.
- Polyarthrites insidieuses.
- Polyarthrite subaiguë d'allure postinfectieuse.
- Polyarthrite aiguë fébrile.

• **Atteintes viscérales inaugurales :**

- Pleurésie
- Péricardite
- Nodule rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde au début peut revêtir les aspects cliniques les plus divers. En l'absence d'éléments biologiques ou radiologiques évocateurs, et après avoir éliminé une autre connectivite, il faut savoir que la polyarthrite rhumatoïde est la cause la plus fréquente de toute manifestation articulaire inflammatoire, surtout lorsqu'elle devient chronique.

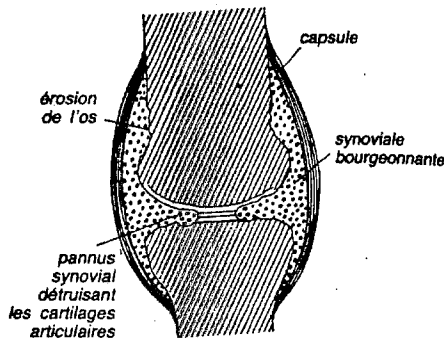
**Critères de diagnostic de
l'Association américaine
du rhumatisme, 1987**

1. Raideur matinale (au moins six semaines)
 2. Gonflement de « au moins trois articulations » (au moins six semaines)
 3. Gonflement des poignets, métacarpophalangiennes ou interphalangiennes (au moins six semaines)
 4. Gonflement symétrique
 5. Signes radiologiques aux mains
 6. Nodules sous-cutanés
 7. Présence de facteur rhumatoïde
- Quatre critères au moins sont exigés

V 2. 1. 3 Phase d'état

* Symptômes articulaires

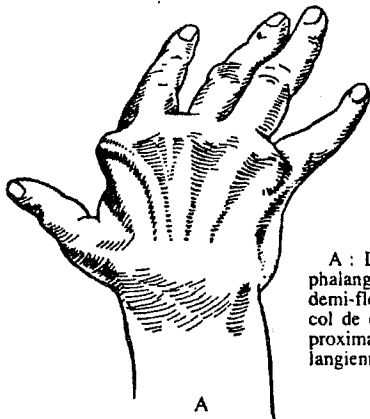
L'atteinte des articulations s'effectue par poussées et se manifeste par l'aggravation de la destruction osseuse et articulaire. La synovite va engendrer un pannus synovial qui va détruire encore plus le cartilage. (121)



La lésion principale de la polyarthrite rhumatoïde est une inflammation chronique avec prolifération de la synoviale; le bourgeonnement synovial érode les extrémités osseuses et forme entre les cartilages articulaires un pannus sous lequel ils se détruisent.

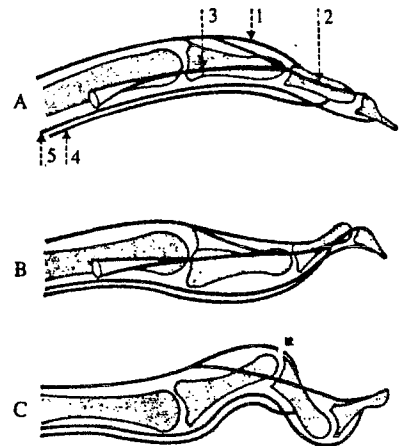
Souvent, le nombre d'articulations touchées par le phénomène augmente au fur et à mesure des poussées. Les douleurs, souvent nocturnes, précèdent un "dérouillage matinal" de plus en plus long.

Les rétractions et relachements de la capsule et des ligaments, la contracture des muscles périarticulaires, l'œdème, et l'érosion des cartilages et des os vont déformer les articulations. Exemple au niveau des mains (121)



— DÉFORMATION DE LA MAIN
DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.

A : Déviation cubitale des doigts. B : Flexion des métacarpo-phalangiennes, hyperextension des interphalangiennes proximales et demi-flexion des interphalangiennes distales (déformation dite en col de cygne). C : Déformation en flexion des interphalangiennes proximales dite en boutonnière, avec hyperextension des interphalangiennes distales.



A : Appareil tendineux normal : 1) tendon extenseur médian; 2) tendon extenseur latéral; 3) tendon des interosseux; 4) tendon du fléchisseur commun superficiel; 5) tendon du fléchisseur commun profond. B : Déformation en col de cygne. C : Déformation en boutonnière par rupture du tendon extenseur médian.



B

C

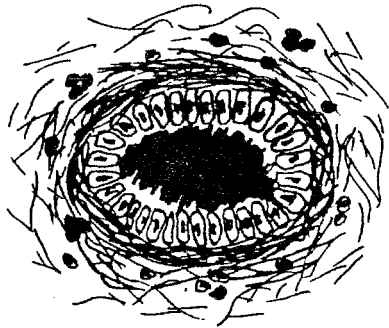
Les articulations atteintes sont surtout :

- celles de la main et du poignet,
- le coude (50 % des cas),
- le pied : très fréquent (mais cela pose le problème de la marche),
- la hanche (15 % des cas : gravissime car il y a enraidissement du bassin),
- le rachis cervical (25 % des cas) : douleur et problème de compression médulaire possibles,
- articulations temporo-maxillaires, d'où une gêne à la mastication.

Sur les radiographies on distingue 4 stades (de STEIBROCKER).

* Symptômes extra-articulaires :

- Signes généraux : ils suivent les poussées évolutives (asthénie, amaigrissement, fièvre),
- Nodules sous-cutanés (dans 20 % des PR). Ils siègent souvent à l'avant bras et au doigt (localisations viscérales possibles). Ils sont profonds, indolores et signent une PR grave, (121)



— NODULE RHUMATOÏDE.

Nécrose fibrinoïde centrale, couronne d'histiocytes, fibrose, rares infiltrats lympho-plasmocytaires (d'après Ch. Cywiner-Golenzner).

- Anémie de type inflammatoire (normochrome, normocytaire, hyposidérémique),
- Syndrome de GOUGEROT-SJOGREN (dans 20% des cas) : c'est une sécheresse buccale et oculaire,
- Vascularite : atteinte vasculaire inflammatoire.

- Manifestations neurologiques : elles se manifestent par un syndrome canalaire (compression d'un nerf), ou une compression médulaire, ou des névrites (paresthésies, jusqu'à la paralysie d'un tronc nerveux).
- Manifestations pleuropulmonaires :
 - pleurésie rhumatoïde (5 % des PR),
 - fibrose pulmonaire (4% des PR),
 - Syndrome Caplan-Colinet : c'est une PR associée à une silicose.
- Manifestation cardiaque : c'est une pericardite (dans 2% des PR).

- Manifestations diverses :
 - atteinte oculaire,
 - atteinte musculaire,
 - oedème des membres inférieurs,
 - ostéoporose.

- Amylose (dans 5 à 15% des PR)

* Biologie : il y a

- un syndrome inflammatoire : augmentation de VS et des protéines de l'inflammation,
- un syndrome immunologique :
 - dans 80% des PR le facteur rhumatoïde est présent (Latex et Waaler-Rose positifs) ; dans 20% des PR ce facteur est absent.
 - Il y a présence de facteurs antinucléaires dans 5% des PR, et de complexes immuns circulants.
- un liquide articulaire comportant 5000 à 10000 éléments/mm³, riche en polynucléaires et protéines.

V 2. 1. 4 Traitements

* Médicamenteux :

TRAITEMENT DE FOND	- Antipalludeens de synthèse ----->	Plaquenil °	6 mg/kg/j
	- Sels d'or ----->	Allocrysine° (IM)	100 mg/semaine (attaque) 100 mg/ 3 semaines (entretien)
	-D penicillamine---->	Trolovol°	300 mg/j ---> 1 mois
	-Immunosuppresseurs	Imurel° Methotrexate°	
TRAITEMENTS ANTIINFLAM- MATOIRES	- AINS + Antalgiques		
	- CORTICOIDES		moins de 10 mg/j

* locaux:

Infiltration des corticoïdes :
Synoviorthèses
Crénothérapie

* Physiques :

Ergothérapie

* Chirurgicaux :

Synovectomie chirurgicale.

V 2.2 Rhumatisme psoriasique (RP)

V 2. 2. 1 Définition et épidémiologie

Le psoriasis (voir dermatologie) est une des dermatoses les plus fréquentes puisque 1 à 2 % de la population est atteinte. Cette dermatose peut être associée à un rhumatisme inflammatoire chronique. Selon les auteurs, environ 5 à 7 % des sujets atteints de psoriasis développent un rhumatisme psoriasique.

La prévalence dans la population totale est estimée à 0,1 %.

Le début du rhumatisme se situe dans la majorité des cas entre 30 et 50 ans.

Il existe une notion de "famille psoriasique". La maladie cutanée est, dans la plupart des cas, antérieure au rhumatisme, mais quelquefois, elle peut se déclencher après, voire être inexistante (69)

V 2. 2. 2 Clinique

Il existe différentes formes de rhumatisme psoriasique (69)

LES DIFFÉRENTS ASPECTS CLINIQUES DU RHUMATISME PSORIASIQUE

Aspects cliniques	Fréquence (%)
Sacro-iliite bilatérale	20-40
Spondylarthrite ankylosante	5
Monoarthrite - oligoarthrite	70
Arthrite des interphalangiennes - associée à une autre localisation, - isolée	70
Polyarthrite	15
Polyarthrite destructrice et mutilante	5

La sacro-iliite bilatérale peut être associée à chacun des aspects mentionnés ci-dessus.

* La forme périphérique :

Elle peut être isolée ou associée à la forme axiale.

Elle est plus fréquente chez la femme.

On observe dans 70 % des cas une "monoarthrite ou oligoarthrite chronique" (oligoarthrite = atteinte de 2 ou 4 jointures).

Les articulations les plus souvent touchées sont celles des mains, des pieds, mais aussi des genoux.

Le rhumatisme psoriasique ressemble à la PR et débute souvent insidieusement et progressivement.

Les arthrites sont chroniques, déformantes ("doigts en radis" (69) ou en saucisses), destructrices (moins que la PR), et ankylosantes. On retrouve l'enraidissement matinal et douloureux.

Mais le rhumatisme psoriasique a pour particularités :

- . la topographie des arthrites souvent oligoarticulaires et asymétriques,
- . l'atteinte des interphalanges distales des doigts,
- . l'absence de nodosités sous-cutanées,
- . la sérologie négative.

Dans 15 % des cas, l'atteinte périphérique est plus diffuse et atteint la plupart des articulations (polyarthrite diffuse).

* Le rhumatisme psoriasique axial (dans 30 % des cas)

Il est 4 fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme.

Ce rhumatisme psoriasique axial atteint de façon bilatérale et symétrique les sacroiliaques. Il peut être isolé ou associé à une spondylarthrite ankylosante (5 % des cas), ou à une atteinte périphérique.

Le tableau clinique du rhumatisme psoriasique axial ressemble beaucoup à celui de la spondylarthrite ankylosante (voir ce chapitre).

V 2. 2. 3 Complication

Une complication oculaire du rhumatisme psoriasique atteint 15 % des cas, sous la forme d'uvéite antérieure aiguë.

V.2.2.4 Signes biologiques

On retrouve un syndrome inflammatoire (augmentation de la VS...), une anémie de type inflammatoire, un liquide articulaire contenant plus de 2000 cellules par mm³ dont 50% de polynucléaires. Le facteur rhumatoïde est souvent absent. L'antigène d'histocompatibilité HLA B₂₇ est présent dans 50% des cas de rhumatisme psoriasique axial. Cet antigène n'est présent que rarement chez les malades atteints par la forme périphérique et isolée de la maladie, au cours de laquelle on a 65% d'association avec HLA Cw₆. (121)

V.2.2.5 Diagnostic

Il repose sur la clinique : recherche des oligoarthrites inflammatoires chroniques, avec ou non présence du psoriasis cutané, notamment au niveau du cuir chevelu et des ongles (en aspect de "dé à coudre").

V.2.2.6 Traitements

- * Monoarthrites et oligoarthrites sont traitées par AINS, infiltrations locales de corticoïdes, ou synoviorthèse.
- * Polyarthrites : on utilise les AINS, les sels d'or dans les formes évolutives. Les corticoïdes et les antipalludéens sont à éviter car ils augmentent le risque de poussée cutanée. La D-pénicillamine serait active, mais des études sont en cours. On a recours à la chirurgie et à l'orthopédie s'il y a destruction articulaire.
- * Formes graves : le méthotrèxate à 10 ou 20 mg par semaine est utilisé.
- * Rhumatisme psoriasique axial : même traitement que la spondylarthrite ankylosante, c'est à dire AINS et kinésithérapie.

Remarques : le traitement de la maladie cutanée par PUVA- thérapie ou par rétinoïdes a une action favorable sur les arthrites. Selon RAMPON (111) un traitement par les dérivés acides de la vitamine A a donné de bons résultats. C'est une voie thérapeutique encourageante, à approfondir.

V.2.3 La spondylarthrite ankylosante (SA) (69) (121)

C'est une maladie de cause inconnue, dont le caractère principal est une inflammation chronique et ankylosante du rachis et des sacroiliaques.

V.2.3.1 Epidémiologie

La prévalence est de 0,4%. C'est surtout une maladie de l'homme (80% des cas). Les races sont inégalement atteintes : les noirs et les asiatiques sont exceptionnellement touchés. Le début de la maladie se situe entre 15 et 30 ans. Le gène d'histocompatibilité HLA B27 est présent dans 90% des SA.

V.2.3.2 Clinique

* Début :

le plus souvent (80% des cas), ce sont des douleurs fessières supéro-internes (souvent unilatérales et pouvant irradier au niveau crural) qui réveillent le patient la nuit et qui provoquent une "raideur matinale". Le début de ces lombalgies basses est insidieux et intermittent.

Dans 20% des cas, la SA commence par une ou plusieurs arthrites des membres.

A l'examen clinique on note l'atteinte sacroiliaque (douleur à la pression), et la raideur rachidienne.

* Période d'état :

- l'évolution est lente (sur des dizaines d'années). L'extension est pratiquement toujours ascendante : d'abord sacroiliaque l'affection devient lombaire, dorsale, puis cervicale. Une SA mal, ou pas traitée, peut engendrer des troubles statiques importants tels que la cyphose dorsale avec un rachis totalement ankylosé (voir figure (121)).



Cyphose lombo-dorsale et projection de la tête dans une spondylarthrite ankylosante ancienne et mal traitée.

(121)

* Dans son évolution, la SA peut atteindre des localisations périphériques. Il peut apparaître des arthrites des membres (mono ou oligoarthrites) ressemblant à celles de la polyarthrite rhumatoïde, mais moins destructrices et plus ankylosantes. Les articulations de la hanche et du genou sont atteintes avec prédilection (entraînant des problèmes d'infirmité chez le sujet jeune).

L'atteinte inflammatoire de l'enthèse (= insertion des tendons) est possible : ce sont les enthésiopathies. Le tendon d'Achille et l'aponévrose plantaire sont souvent touchés, d'où des talalgies.

* Atteintes extra-articulaires :

les signes généraux (fièvre, fatigue, amaigrissement) sont rares. La SA peut atteindre les yeux (uvéïte antérieure aiguë dans 25% des cas), le coeur (insuffisance aortique, BAV dans 5 à 8% des cas), les poumons (fibrose pulmonaire apicale dans 1,3% des cas).

V.2.3.3 Radiologie

- On note :
- des signes d'arthrites sacroiliaques,
 - des signes d'atteinte vertébrale : ce sont des ossifications sous-ligamentaires antérieures et latérales (charnière dorso-lombaire) qui deviennent "un véritable pont osseux" entre deux corps vertébraux. Ce pont appelé syndesmophyte donne à la colonne vertébrale un "aspect de bambou",
 - des signes de lésions périphériques : coxites, calcification de l'insertion des tendons, arthrites des membres...

Remarques :

La SA peut rester "bénigne", si sa localisation se limite aux sacroiliaques (la gêne est modérée). L'extension au rachis peut être contrôlée pour éviter la cyphose dorsale excessive. La complication majeure étant la coxite, qui peut aller jusqu'à la prothèse totale de hanche.

V.2.3.4 Biologie

La SA provoque un syndrome inflammatoire : augmentation de la VS et des protéines de l'inflammation, qui suit l'évolution de la maladie. Il n'y a pas de facteur rhumatoïde et d'anticorps anti-nucléaires (c'est la différence avec la polyarthrite rhumatoïde). HLA B27 est présent chez 90% des patients de race blanche.

V.2.3.5 Diagnostic (voir tableau (69))

- CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE ROME DE LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

- **Critères cliniques :**
 - Lombalgie et raideur lombaire, persistant plus de 3 mois et non soulagées par le repos.
 - Douleur et raideur de la région thoracique.
 - Limitation de la mobilité lombaire.
 - Limitation de la mobilité thoracique.
 - Antécédents ou séquelles d'iritis.
 - **Critère radiologique :** lésions radiologiques bilatérales des sacro-iliaques, caractéristiques de la spondylarthrite ankylosante.
- Le diagnostic est avéré avec 4 critères cliniques, ou avec le critère radiologique et 1 critère clinique.

Elaborés en 1961, ces critères ne prennent pas en compte l'existence du HLA B27, qui constitue un bon élément de présomption, mais non de certitude. Celle-ci n'est apportée que par l'atteinte radiologique bilatérale des sacro-iliaques. Néanmoins, ces critères laissent place pour certaines formes exceptionnelles de spondylarthrite ankylosante sans sacro-iliite.

V.2.3.6 Traitements

- * Le traitement médicamenteux peut comporter des AINS qui traitent les symptômes (INDOCID° et PHENYLBUTAZONE°), et des infiltrations locales s'il y a des atteintes périphériques (L' HEXATRIONE° est alors utilisé).
- * Orthopédie et kinésithérapie : il existe des exercices d'assouplissement et respiratoires pour éviter les déformations rachidiennes, et la cyphose dorsale en particulier. Le port de corset est favorable.
- * Règles d'hygiène de vie : on préconise des exercices physiques, de dormir sur un lit plat et dur...

V.2.4 Arthrose(s)

C'est une arthropathie chronique très fréquente due à une dégénérescence progressive de l'articulation, et dont la lésion initiale est la détérioration du cartilage.

V.2.4.1 Epidémiologie

Chez 52% des sujets de plus de 35 ans, on retrouve au moins une lésion arthrosique ainsi que chez 80% des plus de 70 ans. Ces chiffres sont révélateurs de la fréquence de l'arthrose et de la prévalence qui augmente avec l'âge.

V.2.4.2 Classification (voir tableau page 32) (69)

- CLASSIFICATION DES ARTHROSES

Forme primitive	
<ul style="list-style-type: none"> - Localisée - Diffuse à plus de trois articulations : maladie arthrosique - Arthrose destructrice rapide idiopathique 	
Forme secondaire	
<ul style="list-style-type: none"> • Post-traumatique : <ul style="list-style-type: none"> - fracture articulaire ; - cal vicieux ; - détérioration des éléments de soutien et de congruence : <ul style="list-style-type: none"> . séquelles d'entorses, . rupture tendineuse (exemple : rupture de la coiffe des rotateurs de l'épaule), . lésions méniscales ou méniscectomies ; - microtraumatismes répétés. • Vice architectural congénital : <ul style="list-style-type: none"> - anomalies axiales : varus ou valgus extrêmes ; - malformations épiphysaires : dysplasie cotyloïdienne de la hanche ; - dysplasies polyépiphysaires ou spondylo-épiphysaires. 	<ul style="list-style-type: none"> • Affections ostéocartilagineuses : <ul style="list-style-type: none"> - ostéonécrose : <ul style="list-style-type: none"> . ostéonécrose aseptique de l'adulte, . ostéochondrite de l'enfance, . épiphysiolyse ; - destructions cartilagineuses d'origine inflammatoire : <ul style="list-style-type: none"> . polyarthrite rhumatoïde, . arthrite septique ; - maladie de Paget. • Affections des structures capsulo-ligamentaires : <ul style="list-style-type: none"> - Hyperlaxité ligamentaire. - Maladie d'Ehler-Danlos.
Arthroses anatomocliniques au cours d'affections définies	
<ul style="list-style-type: none"> - Arthropathies microcristallines : <ul style="list-style-type: none"> . goutte chronique, . chondrocalcinose, . hydroxyapatite. - Arthropathies nerveuses. - Arthropathies métaboliques : <ul style="list-style-type: none"> . hémochromatose, 	<ul style="list-style-type: none"> . ochronose, . maladie de Wilson, . amylose. - Hémophilie - Arthropathies endocriniennes : <ul style="list-style-type: none"> . acromégalie . hyperparathyroïdie

Les arthroses secondaires surviennent dans toutes les circonstances où se produit une détérioration du cartilage articulaire soit directement : traumatisme, processus inflammatoire, soit indirectement par suite du fonctionnement de l'articulation dans des conditions mécaniques défectueuses : vice architectural, anomalies axiales, défaut congénital ou acquis de l'appareil de soutien. Le tableau anatomique, clinique et radiologique d'une arthrose est observé au cours de nombreuses affections, dont on pense qu'elles provoquent une altération de la structure du cartilage (arthropathies métaboliques par exemple), ou qu'elles modifient les conditions mécaniques de fonctionnement (arthropathies nerveuses).

V.2.4.3 Anatomie pathologique

* les lésions du cartilage sont initiales. On a :

- des fissurations du cartilage de plus en plus profondes, jusqu'à laisser à nu l'os sous-chondral,
- une nécrose des chondrocytes au niveau du cartilage superficiel et une multiplication des chondrocytes profonds qui libèrent des enzymes protéolytiques (métalloprotéases),

- une diminution de la concentration en protéoglycanes et des modifications chimiques telles que l'augmentation de la teneur en eau.
(figures (121))

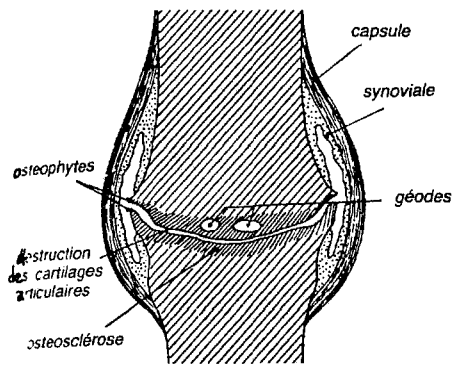


FIG. 196. — LÉSIONS DE L'ARTHROSE.

déstruction des cartilages articulaires, ostéophytose marginale, ostéosclérose sous-chondrale: dans certaines localisations de l'articulation il y a, de plus, des géodes dans les extrémités osseuses.

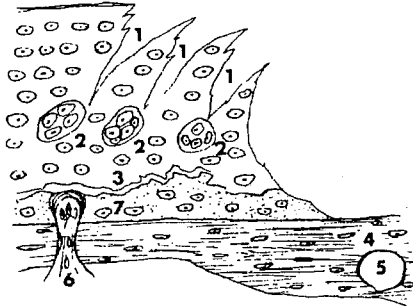


FIG. 195. — CARTILAGE ARTHROSIQUE.

1) fissuration; 2) lacunes contenant des clones chondrocytaires; 3) dédoublement de la ligne de calcification; 4) disparition complète du cartilage avec épaissement de la lame osseuse sous-chondrale et géode (5); 6) bourgeon conjonctivo-vasculaire ayant perforé la lame osseuse sous-chondrale et envahi la couche calcifiée du cartilage (un des modes de formation des ostéophytes)

- * Lésions osseuses : il y a condensation de l'os sous-chondral qui se creuse de kystes et de géodes.
- * Ostéophytose : des tissus osseux néoformés se développent à la périphérie des articulations, suite à la destruction cartilagineuse.
- * Inflammation synoviale discrète : elle signe une réaction aux débris cartilagineux et osseux.

V.2.4.4 Etiologie

- * Les traumatismes ou microtraumatismes articulaires locaux et répétés sont sources d'arthrose. Certaines articulations sont touchées avec prédilection dans certaines professions: pied du footballeur, coudes et poignets chez les personnes utilisant les marteaux piqueurs...),
- * l'âge : la prévalence augmente avec lui
- * L' hérédité n'est pas confirmée

Remarque : l'obésité est un facteur aggravant (mécanique).

V.2.4.5. Pathogénie :

Deux théories sont avancées :

- * Théorie cellulaire : le fait primitif serait une déperdition des protéoglycanes qui vont modifier les propriétés du cartilage. Celui-ci va s'éroder plus vite. Ceci serait dû à une perturbation des chondrocytes qui libéreraient des enzymes protéolytiques qui attaqueraient les protéoglycanes.
- * Théorie mécanique (56) : le "surmenage mécanique" engendrerait initialement des "microfractures de fatigue" des arceaux de collagène. La déperdition des protéoglycanes serait secondaire.

V.2.4.6. Clinique :

Les arthroses intéressent diverses articulations, parmi lesquelles :

- aux membres inférieurs : Hanche : COXARTHROSES,
Genou : GONARTHROSES,
Articulation metatarso-phalangienne du gros orteil,
- aux membres supérieurs: articulations des doigts : RHIZARTHROSE du
POUCE,
- rachis : Cervical : CERVICARTHROSE
 Dorsal : DORSARTHROSE
 Lombaire: LOMBARTHROSE

L'atteinte des membres est souvent bilatérale. L'installation est progressive et la douleur de plus en plus vive. Cette douleur survient typiquement à l'effort et ne réveille pas le patient la nuit. L'examen de l'articulation est normal ou bien celle-ci est un peu tuméfiée. Mais, il existe des arthroses destructrices rapides (surtout chez les femmes de plus de 65 ans) où la fonction articulaire est anéantie : la seule solution, est une prothèse totale.

V.2.4.7. Biologie :

Il n'y a pas de syndrome inflammatoire et l'examen biologique est normal. Le liquide synovial contient moins de 1000 éléments/mm³.

V.2.4.8. Traitements :

* médicamenteux :

- Traitement de fond : (voir tableau (69))

- LES PRINCIPAUX MÉDICAMENTS UTILISÉS COMME TRAITEMENT DE FOND DE L'ARTHROSE

Nom de spécialité (Remboursement SS)	Composition	Présentation	Posologie
<i>Rumalon</i> (SS : 40 %)	Extraits de moelle osseuse et cartilage	Ampoules injectables	1 ampoule 1 jour sur 2 pendant 6-8 semaines
<i>Arthryl</i> (SS : 40 %)	N-acétylglucosamine iodure, sulfate de Na	Ampoules	Une injection IM/j. Un mois + entretien.
<i>Jonctum</i> (SS : 40 %)	Acide aminé acétyl-hydroxyproline	Gélules	6 gélules par jour. Un mois minimum
<i>Structum</i> (SS : 40 %)	Chondroïtine-sulfate	Gélules	4 à 6 gélules par jour pendant plusieurs mois
<i>Protéosulfan</i> (SS : non remboursé)	Hydrolysats soufrés Aspirine (0,25 g)	Comprimés	6 comprimés par jour pendant 2 mois

- Traitement antiinflammatoire: il existe souvent une origine inflammatoire à la douleur. L'ASPIRINE est très utilisée. Ne jamais utiliser de corticoïdes per os. L'infiltration de corticoïdes au cours des poussées est limitée.

* physique :

- Hygiène de vie : ne pas forcer sur une douleur, éviter la position debout prolongée (problème du travail), diminuer l'obésité,
- Masso-kinésithérapie : lutte contre les attitudes viciieuses, et les tendinites, maintien de la masse musculaire,
- Cure thermale : elle permet la diminution de la consommation médicamenteuse et améliore la fonctionnalité de l'articulation.

* chirurgie :

- Remplacement de l'articulation défaillante par une prothèse: ceci est courant pour la hanche et le genou, mais rare en ce qui concerne les poignets, les épaules et les coudes,
- Correction d'un vice architectural.

V.3.DERMATOLOGIE

V.3.1.Le psoriasis

C'est une dermatose des plus fréquentes : 1 à 2% de la population est atteinte. L'âge de survenue le plus fréquent est l'adolescent ou l'adulte jeune.

"C'est une dermatose érythémato-squameuse qui s'accompagne d'une cornification anormale (parakératose), associée à une activité mitotique épidermique fortement augmentée. Cette maladie proliférative de l'épiderme est sous la dépendance de facteurs génétiques, révélés par divers facteurs de l'environnement". (124)

V.3.1.1.Clinique

V.3.1.1.1. Psoriasis vulgaire :

- * La lésion élémentaire est une tache érythémato-squameuse arrondie, souvent en relief par rapport à la peau saine :
 - La couche squameuse est blanchâtre. Les squames sont sèches et de tailles inégales.
 - La tache érythémateuse : elle est lisse, sèche et disparaît à la vitropression.
- * La lésion n'est pas prurigineuse (différence avec l'eczéma), mais peut le devenir avec les traitements successifs.

* Groupement et topographie des lésions :

- les lésions peuvent être isolées, multiples mais séparées, multiples confluentes et diffuses (psoriasis universalis).

- En fonction de la taille des lésions on a :

- ° le psoriasis punctata (lésions en points),
- ° le psoriasis guttata (lésions en gouttes),
- ° le psoriasis nummulaire (lésions à périphérie active),
- ° le psoriasis en plaques ou en nappes.

* La topographie des lésions est caractéristique: dans la majorité des cas, les lésions siègent sur les surfaces exposées aux contacts extérieurs et sur les faces d'extension des articulations:

- Coudes et avants bras,
- genou et région pré-tibiales,
- cuir chevelu,
- région lombo-sacrée,
- ongles.

Les traumatismes cutanés (grattages, cicatrices chirurgicales, vaccinations, tatouages) peuvent être le siège de lésions psoriasiques.

* Evolution :

Elle est chronique : le psoriasis évolue par poussées de durée variable (1 semaine à plusieurs mois), de fréquences variables, de survenues imprévisibles.

Ces poussées sont donc soit espacées, soit continues.

La lésion psoriasique peut disparaître soit de façon spontanée (après la poussée), soit sous l'action de différents traitements : il restera à la place de la lésion initiale une tache achromique (traitements reducteurs) ou pigmentée (traitements antimétaboliques).

Donc les lésions peuvent être :

- en rémission ou disparues,
- stables,
- évolutives (extension périphérique).

* Complications :

- Psoriasis graves : psoriasis pustuleux, psoriasis érythrodermique, rhumatisme psoriasique (voir V 3.1.1.3),
- surinfection bactérienne (staphylocoques qui donnent des furoncles) et surinfection fongique (candida albicans dans le psoriasis des plis), qui sont augmentées par une corticothérapie locale,
- eczématisation : souvent dûe aux traitements mal tolérés: suintement et prurit signalent cette eczématisation,
- lichenification : dûe au grattage sur des lésions anciennes: elle correspond à un épaissement cutané.

V.3.1.1.2 Autres formes de psoriasis :

* Psoriasis des plis :

ils siègent aux plis interfessiers, inginaux, de la région génitale, sous-mammaires, aux espaces interdigito-plantaires, à l'ombilic.

Les lésions sont souvent rouges , peu squameuses et liées à la macération ou la surinfection.

* Psoriasis du cuir chevelu et du visage :

Le psoriasis du cuir chevelu est fréquent. Il peut être isolé ou associé. Les lésions peuvent également être isolées ou confluentes.

Le psoriasis du visage est rare et siège sur les régions séborrhéiques (ailes du nez, région intersourcillière, lisière du cuir chevelu).

Le psoriasis peut atteindre l'oreille (conduit auditif...).

* Psoriasis palmo-plantaire :

Il siège au niveau des poignets (tâches arrondies + squames jaunes), ou bien se présente sous la forme de cors psoriasiques.

* Psoriasis des ongles : (30 à 50% des cas) rarement isolé.

Il existe différents aspects : - ongle en dé à coudre, si atteintes ponctuéés,
- ongle strié (si atteinte de la matrice proximale),
- leuconychies et perte de transparence (matrice distale),
- onycholyse (décollement de l'ongle).

* Psoriasis des muqueuses :

Les muqueuses des joues, de la langue, du gland peuvent être atteintes.

V.3.1.1.3 Formes cliniques graves

* Psoriasis pustuleux :

Il y a la présence d'une lésion caractéristique, la pustule spongiforme de KOGO-LAPRERE. Elle peut compliquer ou révéler un psoriasis ; souvent des facteurs iatrogènes sont mis en cause.

* Erythrodermies psoriasiques :

Il s'agit d'un psoriasis généralisé (universalis) diffus et sec, ou d'une forme humide et oedemateuse dûe aux surinfections et aux traitements (AINS et corticoïdes).

L'état général est altéré et les complications sont fréquentes (surinfections, septicémie, complications cardiovasculaires...).

* Psoriasis arthropatique : (voir le chapitre rhumatologie)

Sa fréquence est d' environ 20%.

Il se manifeste sous la forme d'arthralgies, d'oligo et mono-arthrites, de polyarthrite et de spondylarthrite psoriasique.

V.3.1.2 Etiologie :

L'étiologie n'est pas connue. Néanmoins certains facteurs sont identifiés.

* Facteurs génétiques :

Le "caractère familial" existe. 30% des psoriasiques ont des antécédants familiaux. Il existe de fortes associations avec les antigènes d'histo-compatibilité. (62)

Les infections bactériennes précèdent souvent les poussées du psoriasis ou les déclenchent chez les enfants (épisodes rhinopharngés).

La composante psychologique n'est pas négligeable : les chocs émotionnels précèdent souvent, ou déclenchent une poussée de la maladie.

* Anomalies biochimiques et immunologiques :

Le psoriasis entraîne des modifications au niveau des nucléotides cycliques (AMPc...), du métabolisme de l'acide arachidonique (augmentation du PGE et PGF), des protéines (augmentation de la calmoduline)...

Les anomalies immunitaires sont regroupées dans le tableau suivant:(124)

épiderme	-anticorps anti-stratum cornéum -anticorps antinucléaires -fractions du complément (C _{5a}) -facteurs rhumatoïdes (Ig G) -complexes immuns...
derme	- lymphocytes T activés
sérum	-augmentation d'Ig A et Ig E -complexes immuns -facteurs rhumatoïdes (Ig G)
immunité cellulaire	-diminution du % de lymphocytes T -diminution de la réponse aux mitogènes

* Autres hypothèses :

- Facteurs médicamenteux : rôles des AINS
- Rôle possible des fibroblastes qui augmentent la prolifération des kératinocytes.
- Rôle possible des rétrovirus.

V.3.1.3 Traitements

* Traitements locaux :

kératolytiques	<ul style="list-style-type: none"> - décapage des squames - élimination des squames 	<ul style="list-style-type: none"> -vaseline salicylée (0,1 à 20%) -crèmes à l'urée -axonge
réducteurs	diminuent le nombre des mitoses	<ul style="list-style-type: none"> -soufre et ichtyol -goudron de houille (coaltar), carbodome° -huile de cade (bains,lotions,schampooings) -dioxyanthranol ou cignoline (0,01 à 0,1%, voire 3% dans la "short therapy" où l'application dure 10 minutes à 1 heure)
corticoïdes locaux seuls ou associés à l'acide salicylique (kératolytique)	<ul style="list-style-type: none"> - action anti-inflammatoire,cytostatique - diminuent la synthèse de la phospholipase A₂ 	<ul style="list-style-type: none"> - crèmes, gels, lotions, pommades (sauf dans les plis et le cuir chevelu) -pansements occlusifs si la lésion est lichénifiée
colorants		éosine à 2% pour les lésions des plis
ultra-violets UVB	- traitement de Goeckermann	-association avec le goudron (photosensibilisant), pendant 2 heures
UVA	<ul style="list-style-type: none"> -PUVA-thérapie: inhibition de la synthèse de l'ADN? immunomodulation des lymphocytes circulants? <p>---> "blanchiment" des lésions</p>	<ul style="list-style-type: none"> - association avec le psoralène° (0,6mg/kg) ou le psoraderm 5° (1,2 mg/kg) ces médicaments se prennent 2 heures avant la séance d'UVA 3 séances par semaine en traitement d'attaque, puis 1 par semaine

* Traitements généraux :

crénothérapie cure de détente	traitement <u>adjuvant</u> du terrain anxieux rôle de l'eau	eaux arséniacales et soufrées
dérivés de la vitamine A RETINOIDES	- ils diminuent la prolifération cellulaire, mais une surveillance biologique s'impose; - association possible avec la PUVA-thérapie: c'est la REPUVA (le rétinoïde est donné 15 jours avant)	étrédinate=TIGASON° acitrétine=SORIATANE° 1 mg/ kg / j en attaque 0,5 mg/ kg / j en entretien
cytostatiques		- Methotrexate : 25 à 50 mg par semaine - hydroxyurée
corticoïdes	à proscrire	
cyclosporine A	à l'étude	3 à 5 mg / kg / j
traitements diététiques	acide eicosapentaénoïque ne conduisant pas à des dérivés pro-inflammatoires(PG et LT)	huile de poissons

V.3.2. Les eczémas (124)

Le terme d'eczéma regroupe différentes dermatoses. C'est une "dermatose très fréquente constituée par un ensemble d'affections variées". (124)

La cause peut être externe dans :

- la dermatite irritative,
- l'eczéma de contact allergique.

La cause est dite "endogène" et le mécanisme est inconnu dans :

- l'eczéma constitutionnel ou dermatite atopique,
- l'eczéma séborrhéique,
- la dysidrose,
- l'eczéma nummulaire.

V.3.2.1. Aspects anatomocliniques

* L'eczéma est une dermatose en nappe érythémateuse, vésiculeuse, prurigineuse souvent récidivante.

L'histologie, différencie les eczémas, mais comporte toujours :

- un œdème épidermique qui distend les espaces intercellulaires réalisant une spongiose et formation de vésicules intra-épidermiques,
- une infiltration du derme (comportant des lymphocytes et des éosinophiles) dans l'épiderme.

* Evolution de la lésion d'eczéma :

- survenue d'un placard érythémateux, prurigineux, augmentation de la chaleur locale et œdème généralement discret,
- apparition d'un semis de vésicules (têtes d'épingle) à contenu clair, évoluant par poussées et pouvant confluer,
- les vésicules s'ouvrent : suintement de liquide clair,
- les vésicules se dessèchent en croûtes qui tombent et qui laissent un épiderme mince.

* Les différents aspects morphologiques :

- Les phases d'évolution de la lésion d'eczéma ne sont pas toujours distinctes d'où un aspect souvent polymorphe,
- une surinfection des eczémas suintants aboutit à une lymphangite,
- il existe des eczémas secs, sans vésicules,
- les eczémas hyperkératosiques et fissulaires se voient sur les régions palmo-plantaires,
- le grattage peut aboutir à un eczéma lichénifié (plaque épaisse grisâtre et sillonnée),
- l'eczéma nummulaire comporte des lésions en médaillons arrondis, vésiculeux, squameux et très prurigineux, d'évolution chronique,
- l'eczéma dysidrosique (mains ou pieds) montre de grosses vésicules avec peu de signes inflammatoires.

V.3.2.2 Eczéma constitutionnel ou dermite atopique

Ce type d'eczéma est souvent associé à un terrain asthmatique ou de rhinite allergique. Dans 70% des cas, il y a un contexte d'atopie personnelle ou familiale.

* Clinique : Dans 50% des cas, l'apparition s'effectue avant un an.

- Chez le nourrisson (fréquence en France : 2%), les lésions siègent le plus souvent au visage; elles sont inflammatoires, suintantes et prurigineuses d'où des insomnies,
- chez l'enfant : les lésions siègent sur la face de flexion des membres (coudes, poignet, creux poplité) et sont populeuses et souvent lichénifiées. Cet eczéma disparaît souvent à la puberté (c'est le cas de 90% des cas apparus chez le nourrisson),
- Chez l'adulte (15% des eczémas constitutionnels), les lésions sont lichénifiées et siègent souvent au visage et au niveau des grands plis.

Ce type d'eczéma peut aussi avoir des aspects cliniques particuliers (dermatose plantaire juvénile, dysidrose, eczéma nummulaire...)

L'eczéma est associé à :

- une peau sèche et squameuse,
- des anomalies de la vasomotricité cutanée,
- la cataracte atopique (rare),
- des troubles digestifs (qui peuvent entrainer un retard de croissance, souvent associé à une intolérance au gluten),
- une glomérulonéphrite,
- des déficits immunitaires.

* Anomalies biologiques :

- augmentation des Ig E (dans 70% des cas),
- déficit de l'immunité cellulaire retardée (sensibilité augmentée aux bactéries (staphylocoque doré) et virus (herpès)),
- diminution du chimiotactisme des PN et monocytes,
- éosinophilie (< 15%).

* Evolution : elle est imprévisible.

Généralement l'évolution s'effectue par poussées déclenchées par différents facteurs : émotionnels (stress), climatiques (variations de t°, sudation), irritatifs (vêtements, assouplissants...).

Les complications sont :

- Les surinfections bactériennes (staphylocoque doré),
- l'érythrodermie (après corticothérapie générale ou traitements irritants),
- les surinfections virales.

* Diagnostic :

Il est clinique car il n'existe aucun marqueur biologique.

* Traitements :

Ils sont symptomatiques et luttent contre les lésions inflammatoires, la surinfection et la sècheresse cutanée.

-Au cours des poussées aiguës on utilise :

- des savons surgras,
- des antiseptiques s'il y a surinfection,
(hexamidine, carbanilides, KMnO_4 1/20 000, éosine,
sulfate de Cu),
- des antibiotiques (macrolides),
- des dermocorticoïdes (Nourrisson et enfant : classe 3 ou 4
(pendant 4 à 5 jours maximum puis espacer), adulte :
classe 2),
- des antihistaminiques par voie orale (prurit),
- les corticoïdes généraux sont contre indiqués.

- Le traitement d'entretien lutte:

- contre la sécheresse cutanée : savons surgras, cérats,
cold cream, AG poly-insaturés (Nioléol°), urée,
- contre la surinfection : bains antiseptiques 2 fois par semaine
- on peut utiliser les dermocorticoïdes pendant quelques jours.

- Traitement de fond :

- cromoglycate disodique (Nalcron°) et Zaditen° utilisés
contre le prurit,
- l'héliothérapie et la crénothérapie.

V.3.2.3. Eczéma de contact

Il est dû à l'application sur la peau de réactogènes extérieurs qui peuvent induire des lésions eczémateuses par deux mécanismes différents.

* la dermite irritative :

elle est due à l'irritation cutanée par des agents physiques ou chimiques. Les lésions vont de l'érythème à la dermite caustique nécrotique. Elles sont fonction de la concentration et du temps d'application du réactogène: l'irritation favorise la sensibilisation.

* L'eczéma de contact allergique :

il est dû à une sensibilisation des antigènes par un mécanisme d'hypersensibilité retardée (les lymphocytes à mémoire stimulés libèreront des lymphokines).

La phase de sensibilisation est plus ou moins longue (quelques semaines à plusieurs années).

L'eczéma débute au contact et peut diffuser à distance : il régresse après l'éviction du réactogène et rechute après toute reexposition.

Le diagnostic s'effectue par des tests (patchtests) qui provoquent l'eczéma en appliquant sur la peau les allergènes suspectés. voir tableau p 48 (124)

... — Série européenne standard des tests épicutanés (selon l'International Contact Dermatitis Research Group et l'European Environmental and Contact Dermatitis Research Group) actualisée au 1^{er} janvier 1989 [19].

Les substances sont dispersées dans la vaseline blanche, sauf indication contraire.

	%
1. Bichromate de potassium	0,5
2. Sulfate de néomycine	20
3. Thiuram Mix	1
— monosulfure de tétraméthylthiurame	0,25
— disulfure de tétraméthylthiurame	0,25
— disulfure de tétraéthylthiurame	0,25
— disulfure de dipentaméthylthiurame	0,25
4. Paraphénylènediamine (base libre)	1
5. Chlorure de cobalt (CoCl ₂ , 6H ₂ O)	1
6. Benzocaïne	5
7. Formaldéhyde (dans l'eau)	1
8. Colophane	20
9. Quinoline mix	6
— clioquinol	3
— chlorquinaldol	3
10. Baume du Pérou	25
11. PPD black rubber mix	0,6
— N-isopropyl-N'phénylparaphénylène-diamine	0,1
— N-cyclohexyl-N'phénylparaphénylènediamine	0,25
— N-N'diphényl-paraphénylènediamine	0,25
12. Lanoline (alcools de la...)	30
13. Mercapto-mix	2
— N-cyclohexylbenzothiazyl sulfonamide	0,5
— mercaptobenzothiale	0,5
— disulfure de dibenzothiazyle	0,5
— morpholinylmercaptobenzothiazole	0,5
14. Résine époxy	1
15. Paraben mix	15
— parahydroxybenzoate de méthyle	3
— parahydroxybenzoate d'éthyle	3
— parahydroxybenzoate de propyle	3
— parahydroxybenzoate de butyle	3
— parahydroxybenzoate de benzyte	3
16. Résine butylphénol-formaldéhyde para-tertiaire	1
17. Fragrance mix ou mélange de parfums	8
— alcool cinnamique	1
— aldéhyde cinnamique	1
— eugénol	1
— hydroxycitronellal	1
— alpha-amylcinnamaldéhyde	1
— géraniol	1
— isoeugénol	1
— mousse de chêne	8
18. Éthylènediamine (dihydrochlorure d'...)	1
19. Quaternium 15 ou chlorure de cis-1-(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azonia-adamantane	1
20. Sulfate de nickel (NiSO ₄ , 6H ₂ O)	5
21. Cl+me-isothiasolinone ou Kathon CG TM (ingrédient actif 0,01 % = 100 ppm; dans l'eau)	0,67
22. Mercaptobenzothiazole	2
23. Primine	0,01

V.4. O.R.L.

V.4.1. Sinusites frontales et maxillaires (77)

Elles sont chroniques et rhinogènes. Elles peuvent se développer :

- à partir d'une infection aiguë mal guérie,
- de façon insidieuse, après une obstruction nasale (déviation de cloison, polypes nasaux),
- après une infection apicale des dents.

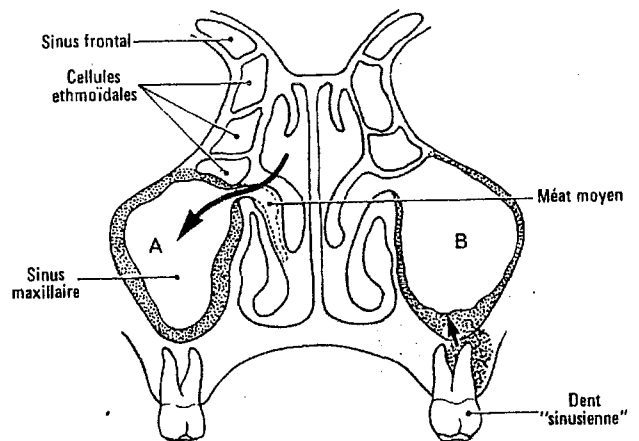
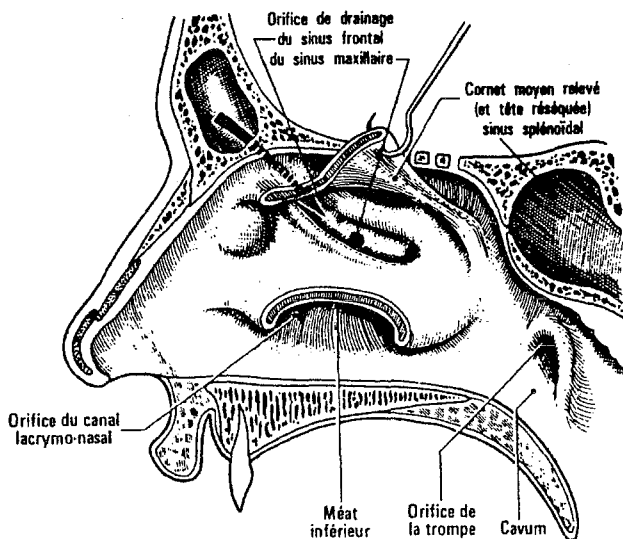
L'inflammation chronique de la muqueuse sinusienne peut présenter divers aspects : forme catarrhale, hyperplasique, exsudative ou caséuse.

Le diagnostic de sinusite chronique repose sur l'association imperative :

- d'une symptomatologie clinique,
- d'une image radiologique.

Les sinusites rhinogènes sont souvent bilatérales : elles atteignent surtout le sinus maxillaire, et sont souvent associées à une atteinte éthmoïdale voire sphénoïdale. La sinusite frontale est presque toujours associée à une éthmoïdite; elle peut également être associée à une atteinte maxillaire dans ce cas c'est une pansinusite. (Voir dessin (77))

Fosses nasales, sinus et cavum



— Les deux principaux modes d'infection sinusienne :
A — Rhinogène, B — Dentaire

— Le méat moyen représente une région de première importance en pathologie sinusienne car y débouchent la plupart des sinus

V.4.1.1. Signes cliniques

On trouve:

- des douleurs rares ou réduites à une douleur frontale,
- un mouchage mucopurulent ou glaireux souvent bilatéral,
- une obstruction nasale accompagnant le mouchage.

Il peut y avoir des répercussions à distance, ce qui peut fausser le diagnostic :

- au niveau de l'oreille (otite séro-muqueuse),
- au niveau des voies aériennes (larynx, trachée, bronches) : enrrouement, toux, crachats,
- au niveau des voies digestives (dyspepsie, douleurs d'oesophagites).

A l'examen clinique, on observe :

- une muqueuse nasale inflammatoire ou subnormale,
- la présence de pus dans le méat moyen : c'est le seul signe qui permet d'affirmer le diagnostic de sinusite.

La radiographie, toujours demandée, est caractéristique (opacité sinusienne...).

V.4.1.2. Le traitement

Les germes en cause sont haemophyllus, pneumocoques, streptocoques, anaérobies.

* Traitement médical :

- antibiotiques à large spectre (Augmentin° ou céphalosporine),
- antiinflammatoire,
- vaccinothérapie : (Biostim°, Ribonumyl°, imocur°).

* Traitement chirurgical : c'est l'intervention endonasale.

* La cure thermale contribue à consolider le traitement médical ou chirurgical. Elle n'agit que sur des sinus mis en bon état, soit par des ponctions, soit par une intervention chirurgicale.

V.4.2. L'ozène (rare) (77)

La muqueuse nasale ne peut garder une trophicité normale que si la filière nasale est relativement étroite. Si celle-ci est trop large, la muqueuse s'atrophie et les sécrétions mucopurulentes se dessèchent et forment des croûtes nauséabondes difficiles à expulser.

C'est ce qui se passe dans l'ozène qui est caractérisé par :

- une odeur nauséabonde,
- des croûtes verdâtres dans des fosses nasales très larges (squelette nasal élargi).
- une anosmie associée.

V.4.2.1 Signes cliniques

- Impression d'obstruction nasale (malgré leur taille),
- céphalées fréquentes,
- mouchage de croûtes.

V.4.2.2 Traitement

Il est chirurgical : c'est le rétrécissement nasal ; mais il faut associer :

- des lavages (crénothérapie) des fosses nasales (en fonction des croûtes),
- des pommades antibiotiques (néo, auréo ou terramycine),
- une cure de vitamines A, B et soufre (cures hydrominérales).

V.4.3 Otites chroniques (77)

Elles regroupent "tous les processus inflammatoires de l'oreille moyenne évoluant depuis plusieurs semaines". Souvent, l'otite chronique se découvre alors que les processus évoluent depuis longtemps.

Certaines de ces otites guérissent de façon spontanée : dans ce cas il peut rester des séquelles telles que l'otorrhée et la surdité (plus ou moins importante).

D'autres otites chroniques ne guérissent pas et peuvent aboutir à des méningites ou abcès du cerveau; un traitement chirurgical s'impose.

Il faut donc distinguer

- les séquelles d'otites chroniques,

- les otites chroniques évolutives.

otites chroniques
muqueuses, simples,
sans danger important

otites chroniques
avec cholestéatome
ou avec ostéïte exposant
aux complications

Aggravation

V.4.4 Rhinites récidivantes

Elles sont souvent dûes à des facteurs irritants tels que le tabac, l'usage excessif de gouttes vasoconstrictrices, les polluants atmosphériques...

* Ces rhinites vasomotrices ont comme signes cliniques :

- Triade
- l'obstruction nasale ,
 - la rhinorrhée séreuse voire muqueuse,
 - la crise d'éternuement précédant souvent la rhinorrhée,
 - l'évolution paroxystique
 - l'aspect de la muqueuse soit violacée et suintante
soit épaisse et oedémateuse
soit rouge et légèrement inflammatoire,
- la radiographie des sinus montre souvent une opacité des sinus maxillaires.

La rhinite vasomotrice peut être considérée comme un syndrome faisant intervenir selon le cas et parfois de façon associée, l'allergie, une anomalie β récepteurs, une perturbation des médiateurs chimiques, un déséquilibre du système neurovégétatif.

L'infection nasale et des sinus peut être favorisée par l'obstruction nasale.

* Le traitement est celui de l'infection. On utilise:

- les antibiotiques (macrolides),
- la ponction des sinus,
- les aérosols en série, la méthode de PROETZ
(voir "techniques de cure").

Les cures thermales soufrées sont très bénéfiques.

V.4.5. Affections catarrhales des voies aériennes supérieures

V.4.5.1 Les pharyngites chroniques

Le fait de se situer au carrefour aérodigestif, expose la muqueuse du pharynx à différentes agressions qui vont provoquer une inflammation diffuse: ces agressions sont:

- respiratoires: il peut y avoir un écoulement mucopurulent provenant d'une infection naso-sinusienne.
Une obstruction nasale provoque une respiration buccale: l'air non humidifié par le nez devient alors irritant.
- digestives : consommation d'alcool, reflux oesophago-gastrique,
- générales : goutte, allergie.

La muqueuse pharyngée peut revêtir différents aspects: une simple pharyngite congestive peut devenir catarrhale avec hypersécrétion de mucus, voire hypertrophique avec écoulement glaireux.

Une atteinte du pharynx traduit souvent une atteinte des organes situés au dessus (fosses nasales, sinus), ou au dessous (oesophage, estomac).

Le traitement s'occupe des facteurs étiologiques. Une inflammation diffuse importante peut être améliorée par une cure thermique.

V.4.5.2 Les laryngites chroniques

La crénothérapie n'est pas bénéfique pour traiter une inflammation chronique de la muqueuse laryngée qui se traduit par un enrouement. Le traitement est constitué par une rééducation phoniatrice.

VI LES TECHNIQUES DE CURES UTILISEES A URIAGE

Ce sont ces techniques qui ont permis au thermalisme d'évoluer. A Uriage, on est loin des simples trous creusés dans la terre où venaient se soigner les habitants de la région. Aujourd'hui, le progrès des technologies a sensiblement amélioré l'exploitation des qualités de l'eau d'Uriage.

Nous envisagerons successivement les techniques thermales externes (où l'eau est utilisée de façon externe), puis les techniques thermales internes.

VI 1. Les techniques thermales externes

VI.1.1 Les bains

Ils peuvent être simples: leur durée varie de 15 minutes à 1 heure 30. Ils sont de moins en moins utilisés. Ils peuvent se combiner à des douches sous-marines, qui permettent de traiter une partie bien localisée, sans pour autant blesser le patient.

On trouve aussi des bains avec des gaz: ceci permet un effet de massage ("bains bouillonnants") ou un effet décontracturant.

VI.1.2 Les douches

Elles sont soit générales, soit filiformes.

* Douches générales:

elles sont effectuées sur la totalité du corps.

Les douches percutantes s'effectuent avec le jet. Elles sont difficilement supportées, et ne durent donc pas longtemps.

Les douches réalisées avec la paume sont plutôt sédatives.

On peut faire varier la température de l'eau, ainsi que la durée de la douche, en fonction du patient et de la pathologie à traiter.

* Les douches localisées:

Elles sont effectuées sur une partie bien localisée du corps, qui correspond à la partie à traiter.

Elles sont soit localisées mais douces (il s'agit souvent de traiter des lésions fragiles telles des ulcères de jambes, par exemple), soit focalisées et très percutantes (filiformes): ces dernières s'adressent plutôt à des lésions dermatologiques telles que les eczémas, l'herpès, le psoriasis. Elles peuvent aussi améliorer certaines cicatrices douloureuses et épaisses (comme des séquelles de brûlures). Dans ce dernier cas, c'est surtout la technique qui intervient plutôt que les qualités et la composition de l'eau.

VI.1.3 Les douches-massage

Elles sont effectuées par un kinésithérapeute diplômé (ils sont 16 à Uriage). Il s'agit de massages effectués sous la douche: le patient est couché, assis, ou debout. C'est une technique thermale qui donne de bons résultats, quand on recherche un effet antalgique: par exemple, pour des douleurs de colonne vertébrale.

Cette hydrokinésithérapie améliore la motricité du patient qui est souvent déficiente lors de lésions articulaires.

VI.1.4 Les vapeurs thermales

Elles sont effectuées sur le corps entier ou seulement à un niveau localisé (comme une articulation par exemple) grâce à un appareil de Bertholet.

VI.1.5 Les boues

A Uriage, on utilise de l'eau thermale mélangée à de l'argile. C'est la pélothérapie. Ces méthodes utilisent la boue comme "vecteur de thermalité". La boue est en effet portée à 42-43°C et appliquée sur la peau du patient.

L'effet antalgique est obtenu grâce à la chaleur de la boue : si on utilisait un autre vecteur de chaleur, on risquerait la brûlure (par exemple, l'eau seule à 42°C n'est pas supportable).

Il existerait un passage transcutané des éléments minéraux, favorisé par la vasodilatation de la peau et des vaisseaux, dûe à la chaleur. Mais ceci reste à vérifier par des études plus fines.

VI.1.6 La piscine

Elle est récente à Uriage (construite en 1971). Elle permet une rééducation après un traumatisme par exemple. Grâce à la poussée d'ARCHIMEDE, le patient peut effectuer des mouvements qui seraient impossibles, car trop douloureux, hors de l'eau. L'effet antalgique est réel.

On peut avoir des séances collectives (exercices), ou individuelles. Une variante est utilisée pour les problèmes de phlébologie des membres inférieurs : elle allie dans l'eau une pression hydrostatique et un massage de la voute plantaire.

VI.1.7 Les techniques de cure utilisées pour l'O.R.L.

La crénothérapie O.R.L. est principalement indiquée pour les maladies chroniques ou récidivantes de la muqueuse des sinus, des fosses nasales, et du pharynx.

Les eaux d'Uriage, et par extension les eaux soufrées, sont surtout indiquées pour les processus pathologiques O.R.L. comportant un élément infectieux.

Mais il faut bien comprendre que la crénothérapie O.R.L. ne joue que le rôle d'une thérapeutique de complément.

Le malade doit être "préparé" avant toute cure thermale (77) :

- en rendant perméables les voies aériennes supérieures (par ablation d'éventuels polypes),
- en évacuant les collections purulentes,
- en traitant les infections par antibiothérapie.

Une cure thermale n'aura une efficacité maximale que si les muqueuses sont désinfectées, débarrassées de toutes sécrétions, décongestionnées.

La crénothérapie O.R.L. à Uriage fait appel à différentes techniques pour s'adapter à l'affection à traiter :

* Les humages ou pratiques inhalatoires:

Ils sont individuels ou collectifs et presque aussi efficaces que les aérosols simples. Le soufre joue son rôle anti-infectieux et trophique.

* Les aérosols

Ils sont toujours individuels. Ils permettent une pénétration plus importante de l'eau au travers des ramifications bronchiques :

- Les aérosols habituels (classiques)

Ils permettent à l'eau de se déposer au niveau des fosses nasales. Mais l'eau ne peut pénétrer dans les cavités sinusiennes.

- Les aérosols soniques

Cette technique permet une meilleure diffusion des particules à travers les ostiums sinusiens et tubaires : l'eau pourra donc atteindre les cavités sinusiennes et agir plus profondément.

L'établissement thermal d'Uriage possède 18 postes d'aérosols classiques et 24 postes soniques (Fréquence = 100 Hz).

Avant toute séance de fumigations ou d'aérosols, la pulvérisation d'un vasoconstricteur facilite la diffusion des particules.

* Les gargarismes

C'est une méthode très ancienne. Ils permettent un brassage des sécrétions et une décongestion locale pendant 2 à 10 minutes.

Ils sont particulièrement recommandés pour les affections chroniques et inflammatoires du pharynx.

* Les pipetages et douches nasales

Ces méthodes permettent une parfaite détersion des fosses nasales ; donc, leur utilisation pour les rhinites et sinusites chroniques, où les sécrétions sont abondantes et les croûtes épaisses, est recommandée. En effet, l'eau thermale d'Uriage étant isotonique, on peut l'utiliser comme le serum physiologique, le Soluté pré 2°, ou le Prorhinel° employés dans les autres stations thermales.

Le patient se place devant un lavabo. On remplit la pipette de DEPIERRIES avec de l'eau d'Uriage. Ensuite il renverse sa tête en arrière, et respire par la bouche. Il laisse couler un peu d'eau dans la fosse nasale. Le contact eau- muqueuse doit durer une trentaine de secondes. L'isotonicité de l'eau permet de ne pas irriter la muqueuse. Le patient rejettera l'eau et les sécrétions en se penchant en avant. Chaque séances de lavage contient plusieurs bains.

On peut utiliser la douche nasale ou rétronasale qui évite l'irritation de la muqueuse (pression réglable).

* L'irrigation

Cette technique est uniquement du ressort de l'O.R.L. Depuis 1979, cette irrigation est utilisée pour traiter les sinusites par la méthode de déplacement de PROETZ. Cette méthode permet le lavage des sinus éthmoïdaux et sphénoïdaux qui sont inaccessibles par ponctions. L'eau sulfurée ou même certains produits médicamenteux peuvent pénétrer les sinus sans effraction.

* Pulvérisations ou douches pharyngiennes

C'est une douche faite par un médecin, à l'aide d'un pistolet pharyngien dont la pression est controlable (embout adapté). Cette méthode permet une "aquapuncture amygdalienne" (77) : grâce à un jet filiforme d'eau thermale, on peut nettoyer les cryptes des amygdales.

* Insufflations tubaires (77)

Elles s'effectuent avec une sonde d'ITARD dont l'extrémité recourbée est introduite par un médecin le long du plancher des fosses nasales, avec douceur, jusqu'à l'ostium tubaire. Cette sonde est reliée à un appareil qui génère des gaz thermaux sulfurés, dont la pression est réglable et contrôlée par un manomètre à mercure. La pression de l'insufflation est de 100 à 120 g/cm³ et la durée de 1 à 1 minute 30. Le médecin thermaliste peut suivre grâce à un otoscope, la progression des gaz thermaux à travers les cavités tubo-tympaniques. Il pourra aussi évaluer l'état anatomique de la trompe et de l'oreille moyenne.

Cette méthode associe l'action mécanique de désobstruction et du balayage des sécrétions endotubaires, à l'action biologique et trophique sur la muqueuse, de l'eau thermale soufrée. Ces insufflations tubaires s'avèrent très efficaces dans les affections comportant une obstruction tubaire (catarrhe tubaire, otites séromuqueuses). Leurs réussites nécessitent un certain savoir faire.

Il existe une méthode voisine : c'est le politzer crénothérapique. Cette technique n'utilise pas de sonde. Le gaz thermal arrive par un tuyau jusqu'à un embout olivaire. L'olive est placée dans la narine du patient : celle-ci se bouche, et la patient permet le passage du gaz dans la trompe en déglutissant (ce passage est décelable au stéthoscope). Cette méthode, plus simple, peut être employée chez les enfants et chez les adultes ayant une modification de la structure des fosses nasales. De plus, elle permet une rééducation du système tympano-ossiculaire.

VI.2 Les techniques thermales internes

VI.2.1 L'ingestion

Elle n'est pas utilisée à Uriage.

VI.2.2 L'injection

Comme nous l'avons vu précédemment l'eau thermale d'Uriage a pour particularités d'être bactériologiquement pure et isotonique au plasma sanguin. (74)

FLEIG en 1909 qualifiait l'eau d'Uriage de "véritable plasma naturel injectable". Ces propriétés permettent son utilisation en injections sous-cutanées, intra-musculaires, péri-articulaires, para-vertébrales, et même intra-veineuses (il existait des ampoules injectables d'eau d'Uriage qui ne sont plus commercialisées).

L'eau est transportée dans des flacons stérilisés. La quantité injectée est de 20 ml par jour en IM. C'est le médecin, ou une infirmière diplômée, qui injecte l'eau.

2ème PARTIE :

OLIGOELEMENTS,

RHUMATOLOGIE ET DERMATOLOGIE

OLIGOELEMENTS, RHUMATOLOGIE ET DERMATOLOGIE

I DEFINITION ET ROLES DES OLIGOELEMENTS. ESSENTIALITE.

I.1 LE CUIVRE

C'est HART et coll., en 1928, qui ont mis en évidence le rôle essentiel du cuivre chez les rats : ceux-ci, soumis à une carence en cuivre, faisaient une anémie de type ferriprive, qui ne guérissait pas si l'on administrait que du fer.

JOSEPHS (1931) observa chez un enfant, nourri au lait de vache pendant une période longue, une anémie ferriprive qui disparaissait si on donnait du fer plus du cuivre.

En 1961, O'DEILL démontra le rôle du cuivre dans la construction du tissu conjonctif.

I.1.1 Rôle biochimique

Le cuivre, comme beaucoup d'oligoéléments, joue un rôle important dans l'activité d'un grand nombre d'enzymes et dans la constitution d'autres protéines non enzymatiques.

I.1.1.1 Les cupro-enzymes (76)

Elles doivent leur activité à la présence d'atome(s) de cuivre dans leur structure. Chez l'homme, on peut recenser :

ENZYMES	ROLES
Dopamine hydroxylase	catalyse la réaction : DOPAMINE ----> NORADRENALINE
Super Oxyde Dismutase	protège les cellules contre l'effet nocif des radicaux libres (surtout l'anion superoxyde) produits au cours de la réaction inflammatoire.
Cytochrome C oxydase	élément de la chaîne respiratoire (enzyme terminale) présente dans les mitochondries (14)
Lysyl-oxydase	catalyse la désamination oxydative lors de la formation de l'élastine et du collagène des vaisseaux, cartilages, peau et poumons... (le cuivre est un cofacteur)
Tyrosinase	catalyse la réaction tyrosine ---> mélanine
Mono-Amine Oxydase	catalyse la désamination oxydative de la Norépinéphrine, la sérotonine et l'histamine.
Céruloplasmine	<ul style="list-style-type: none"> - catalyse la réaction $Fe^{2+} \text{ --- } > Fe^{3+}$ (donc permet la mobilisation du fer des réserves) - elle transporte, selon les auteurs, 60 % (140) à 95 % (57) du cuivre sérique. - propriétés antioxydantes propres.

I.1.1.2. Les métalloprotéines (76)

Elles sont dénuées d'action enzymatique, mais elles entrent dans le métabolisme du cuivre.

Parmi les métalloprotéines, il existe des métallothionéines qui sont des "cuproprotéines" ayant pour rôle de réguler le métabolisme cuivrique : elles lient le cuivre par des groupements sulfhydriles.

I.1.2 Rôles physiologiques du cuivre

Ils sont liés aux rôles biochimiques du cuivre.

I.1.2.1 Le cuivre dans le métabolisme du fer et l'hématopoïèse:

- Le cuivre intervient dans le métabolisme du fer en favorisant son absorption intestinale (23) (76).
- "Il permet la libération et le passage dans le plasma du fer contenu dans la muqueuse duodénale, le système réticuloendothélial et le foie" (31).
- La céruloplasmine, enzyme contenant du cuivre et qui catalyse la réaction $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$, permet la mobilisation du fer à partir des réserves et son incorporation dans la transferrine du plasma.
Selon COHEN et Coll. (35) des rats carencés en cuivre, ont un taux d'hémoglobine bas et une augmentation de la teneur en fer.
- Lors de la réaction de FENTON, il y a production de radicaux libres nocifs : la céruloplasmine agirait comme antioxydant.

I.1.2.2 Synthèse de l'élastine et du collagène

Le cuivre est le cofacteur de la lysyl-oxydase (120); or cette enzyme intervient dans l'élaboration de l'élastine immature et du collagène, en fibrilles stables.

I.1.2.3 Protection contre le stress

Les amines libérées lors du stress sont oxydées par la dopamine β hydroxylase (cuproenzyme).

I.1.2.4 Rôle du cuivre dans la pigmentation,

par l'intermédiaire de la Tyrosinase (cuproenzyme) qui permet la formation de la mélanine

Remarques : La peau et l'iris des albinos ne contiennent pas de Tyrosinase. Les cheveux d'enfants atteints par la maladie de MENKES (défaut d'absorption du cuivre), sont dépigmentés.

I.2 SELENIUM

I.2.1 Généralités

Le sélénium fut découvert en 1817 par le chimiste suédois BERZELIUS.

En 1943, le sélénium suspecté de propriétés cancérogènes, fut proscrit en toute circonstance : c'est dire que l'annonce de SCHWARZ et FOLTZ, en 1957, selon laquelle le sélénium était un élément essentiel chez l'animal, fut accueilli avec septicisme.

A partir de 1979, plusieurs faits prouvèrent l'essentialité de cet élément chez l'homme :

- des chercheurs chinois réussirent à prévenir une cardiomyopathie congestive fatale appelée maladie de KESHAN, grâce à un apport en sélénite de sodium dans l'alimentation. Cette maladie endémique sévissait dans une région chinoise, le KESHAN, où la terre était pratiquement dépourvue en sélénium.
- Une équipe néo-zélandaise (ROBINSON et coll.) corrigea (en 1979) les troubles de dystrophie musculaire chez un patient en réanimation parentérale totale, en apportant de la sélénométhionine.

Aujourd'hui, grâce à de nouvelles méthodes de mesures (techniques plus fiables), le rôle du sélénium chez l'homme est mieux connu, bien que de nombreuses recherches fondamentales et cliniques soient en cours

I.2.2 Le sélénium et la glutathion peroxydase (31,129)

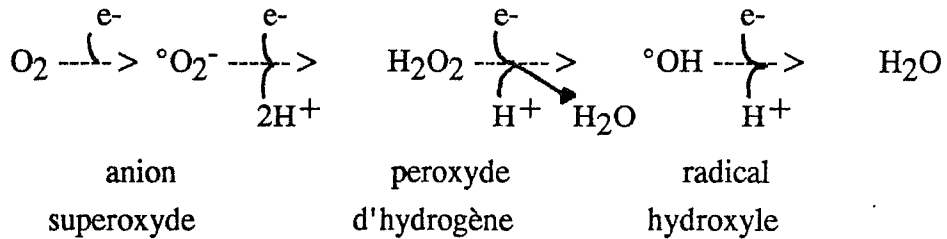
On connaît cette enzyme de puis 1957 : elle est présente dans le cytosol et l'espace mitochondrial. Le sélénium est le constituant essentiel de la glutathion peroxydase (GSH - Px) : le rôle biochimique du sélénium s'exprime surtout par cette enzyme.

Rôle du GSH-Px

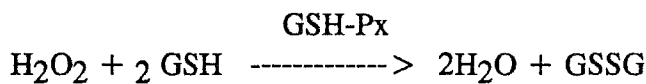
Cette enzyme joue un rôle majeur dans la lutte contre les effets des radicaux libres.

Dans la cellule, l'oxygène et certaines autres substances comme l'éthanol, les dérivés chlorés, les médicaments (anti-inflammatoires, antitumoraux), les substances issues de la synthèse des PG, peuvent aboutir à la formation de radicaux libres. Ceux-ci

sont des substances instables et très réactives, car porteuses d'électrons célibataires qui cherchent à s'apparier. (129)



L'accumulation de ces substances dans la cellule vivante serait néfaste. La GSH-Px assure la réduction du peroxyde d'hydrogène et des hydroperoxydes en eau ou en alcool, par l'intermédiaire du glutathion réduit (GSH) :



La cellule grâce à la GSH-Px, mais aussi à la Super Oxyde Dismutase (SOD), à la catalase et à la vitamine E (antioxydant puissant, situé dans les membranes, qui interrompt la peroxydation lipidique) dispose de plusieurs moyens de défense contre les radicaux libres.

Il arrive que la production de radicaux libres ne soit pas tout à fait contrôlée : la cellule va donc subir des effets nocifs dont le plus connu est la peroxydation lipidique des membranes.

Certaines "maladies dues aux radicaux libres" apparaissent ou sont aggravées par l'hyperproduction de radicaux libres.

Cette hyperproduction est liée en partie à une perturbation du fonctionnement de la GSH-Px, sûrement due à une carence en sélénium. (31)

I.3 LE ZINC

C'est BERTRAND en 1934 qui prouve le rôle essentiel du zinc chez l'animal, pour leur assurer une croissance normale.

Les travaux de PRASAD (1961) puis SANDSTEAD (1967) établissent le rôle de la carence en zinc chez l'homme.

I.3.1 Rôles biochimiques du zinc

- * Enzymes : le zinc intervient dans de nombreuses enzymes, que ce soit au niveau structural, catalytique ou régulateur (voir tableau VALLEE 1983 dans (31) p 67). Par exemple, le zinc intervient, par l'intermédiaire des métalloenzymes à zinc, dans la synthèse et la dégradation des acides nucléiques (113). Si il y a carence en zinc, on observe une diminution de la synthèse des protéines, un retard de croissance et de cicatrisation.
- * Hormones : la carence en zinc induirait une augmentation des glucocorticoïdes et une hypertrophie surrénalienne.
Les glucocorticoïdes induisent une diminution du zinc plasmatique en augmentant la captation hépatique et l'excrétion urinaire.

I.3.2 Rôles physiologiques

Le zinc joue un rôle majeur dans plusieurs fonctions de l'organisme parmi lesquelles, nous intéressent : la multiplication cellulaire, la cicatrisation et l'intégrité cutanée, l'immunité, l'inflammation et la protection contre les radicaux libres.

- * Croissance et multiplication cellulaires.
En l'absence de zinc, il y a arrêt de la croissance cellulaire (implication du zinc dans la synthèse des acides nucléiques).
- * Cicatrisation et intégrité cutanée : (53)
Le zinc permet:
 - la synthèse des protéines (surtout le collagène),
 - l'antagonisme Zn-Cu sur la réticulation du collagène,
 - la prolifération des fibroblastes.Le zinc joue un rôle dans le métabolisme de la cystine ; sa carence va augmenter l'excrétion urinaire de ce cet acide aminé et va diminuer son incorporation dans la peau. (64)
- * Immunité :
"le déficit en zinc déprime de façon extrêmement importante les réponses immunitaires" (43).

Tableau 2 : Principaux métalloenzymes à zinc
(d'après VALLEE, 1983).

Noms (nombre)	Source	Rôle	Zn
• OXYDORÉDUCTASES			
Alcool déhydrogénases (10)	Vertébrés, plantes, levure	A,D	4
Lactate déhydrogénase	Barnacle		
Lactate cytochrome réductase	Levure		4 à 6
Superoxyde dismutases (12)	Vertébrés, plantes, champignons, bactéries		2
Transférases			
Aspartate transcarbamylyase	<i>E. coli</i>	B	
Transcarboxylase	<i>P. shermanii</i>		
Phosphoglucomutase	Levure		
RNA polymérasés (10)	Germes de blé, bactéries, virus	A	
DNA polymérasés (2)	Phage T4, oursin	A	1
Transcriptases reverse (3)	Virus oncogènes	A	2
Transférase d NT terminale	Thymus de veau	A	
Poly A polymérasés nucléaires (2)	Foie de rat, virus	A	
Merceptopyruvate sulfure transférase	<i>E. coli</i>		
• HYDROLASES			
Phosphatases alcalines (8)	Mammifères, bactéries	A,D	4
Fructose 1-6 biphosphatase (2)	Mammifères	C	
Phosphodiéstérase	Venin de serpent	A	
Phospholipase C	<i>B. cereus</i>	A	
Nucléase P1	<i>P. citrinum</i>		
alpha amylase	<i>B. subtilis</i>	B	
alpha D mannosidase	Fève		
Amino-peptidases (10)	Mammifères, champignons, bactéries	A,C	
Aminotripeptidase	Intestin de lapin	A	
Procarboxypeptidases A (2)	Pancréas	A	
Procarboxypeptidase B	Pancréas	A	
Carboxypeptidases A (4)	Vertébrés, crustacés	A	1
Carboxypeptidases B (4)	Mammifères, crustacés	A	1
autres carboxypeptidases (6)	Mammifères, crustacés, bactéries, <i>S. albus</i>	A	
Dipeptidases (3)	Mammifères, bactéries	A	2
enzyme de conversion de l'angiotensine (3)	Mammifères	A	
Protéases neutres (16)	Vertébrés, champignons, bactéries	A	1 à 2
Collagénases (4)	Mammifères, bactéries	A	
Elastase	<i>P. aeruginosa</i>		
Aminocyclase	Rein de cochon		
bêta lactamase II	<i>B. cereus</i>	A	
Créatininase	<i>P. putida</i>		
Dihydropyrimidine amino-hydrolase	Foie de bœuf		
AMP désaminase	Muscle de lapin		
Nucléotide pyrophosphatase	Levure	A	
• LYASES			
Fructose 1,6 biphosphate aldolases (4)	Levure, bactéries	A	
Rhamnulose 1 phosphate aldolase	<i>E. coli</i>	A	
Anhydrases carbonique (22) delta aminolévulinatase	Animaux, plantes	A	1
déshydratases (2)	Erythrocytes et foie de mammifères	A	
Glyoxalases I (4)	Mammifères, levure	A	2
• ISOMÉRASES			
Phosphomannose isomérase	Levure		4
• LIGASES			
t RNA synthétases(3)	<i>E. coli</i> <i>B. stearothermophilus</i>	A	
Pyruvate carboxylases (2)	Levure, bactéries		

A : rôle catalytique, B : rôle structural, C : rôle régulateur, D : rôle non défini. Zn : nombre d'atomes de zinc/molécule.

Une carence en zinc se caractérise par :

- une atrophie du thymus,
- un déficit de l'immunité cellulaire : diminution du nombre de lymphocytes T,
- une diminution de la réaction d'hypersensibilité retardée,
- une diminution de la réponse aux mitogènes,
- une diminution du taux de thymuline (le zinc est nécessaire à son activité).

Le zinc agit, in vitro, sur les lymphocytes comme un agent mitogène (probablement par son action sur la synthèse des acides nucléiques). Il intervient aussi lors de la phagocytose (30).

* Protection contre les radicaux libres (voir chapitre "inflammation et rhumatismes").

I.4 Le silicium

I.4.1 Essentialité

Le silicium est un métalloïde qui appartient au même groupe que le carbone dans la classification périodique (IV^b). La chimie du silicium (minérale) s'est opposée à la chimie du carbone (organique et biochimique). Mais depuis 1972, le silicium est considéré comme un oligoélément essentiel, grâce aux travaux de SCHWARTZ et CARLISLE chez le poussin.

I.4.2 Rôle biologique

L'implication du silicium dans la croissance osseuse et dans l'élaboration des cartilages des articulations et autres tissus conjonctifs a été démontré.

Il joue un rôle :

- dans la synthèse du collagène et des protéoglycanes,
- dans les stades précoces de la minéralisation osseuse.

CARLISLE (29) a démontré que chez des poulets silicium-déficients, l'anomalie crânienne constatée est due à un "déficit collagénique et mucopolysaccharidique" de l'os.

Ce phénomène se retrouve au niveau du cartilage articulaire du plateau tibial, sous la forme d'un amincissement de la zone cartilagineuse mature et de la zone chondrocytaire hyperplasique d'organisation anormale.

Le même auteur a montré, *in vitro* et *in vivo*, que la prolyl-hydroxylase (témoin de la synthèse du collagène) n'atteint son activité optimale qu'en présence de silicium en quantité suffisante.

I.5 Le fer

L'usage du fer en thérapeutique remonte à l'Antiquité : les Romains prescrivaient du fer (en latin=Mars) pour communiquer la force de Mars, dieu de la guerre.

Depuis, on connaît le rôle du fer au cours des anémies, qui ne sera pas développé ici.

II INFLAMMATION ET RHUMATISMES

II.1 Mécanisme biochimique

Au cours des affections rhumatismales , l'inflammation signe la défense de l'organisme : selon ENGLER (50), " la réaction inflammatoire est une réaction de défense et d'adaptation de l'organisme à une agression tissulaire, spécifique ou non " .

Un facteur déclenchant (virus, bactérie, microcristal, complexes immuns...) va provoquer l'inflammation au niveau articulaire.

Selon ENGLER, on peut distinguer deux réponses : une réaction locale et une réaction systémique.

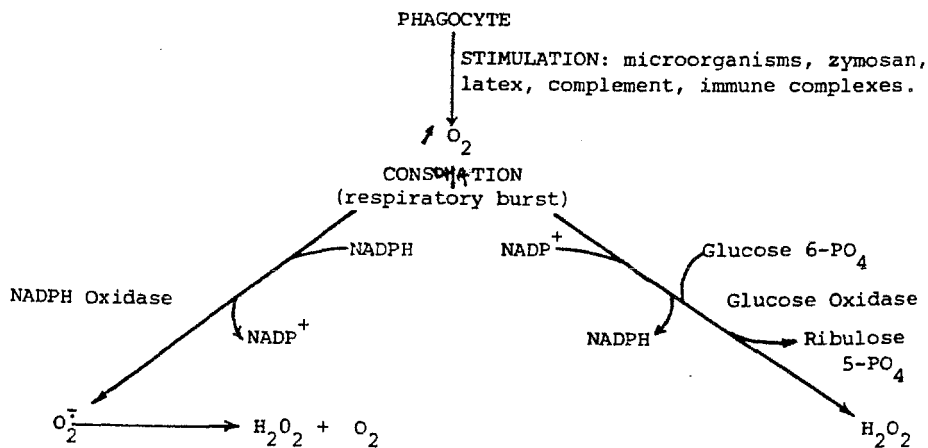
* la réaction locale :

au cours de laquelle, on détecte cliniquement les quatre éléments cardinaux : rougeur, chaleur, douleur, oedème. De plus, il y a :

- l'activation du complément (modification de la perméabilité membranaire et libération d'histamine et de cytokines),
- un afflux de macrophages, polynucléaires et plaquettes libérant de l'histamine, des enzymes, des radicaux libres (la phagocytose produit $^{\circ}O_2^-$),
- l'activation de la phospholipase A_2 , point de départ de la cascade arachidonique (libération de PGE_2 , tromboxane A_2 , leucotriènes, PAF aceter et amines vasodilatatrices qui vont perpétuer le phénomène),
- la libération d'enzymes protéolytiques par les phagocytes,
- la production de radicaux libres : l'inflammation stimule l'activation des leucocytes qui vont consommer beaucoup d'oxygène (c'est la flambée respiratoire ou "respiratory burst"). Il va donc y avoir production de radicaux libres ($^{\circ}O_2^-$ grace à la NADPH oxydase, puis de H_2O_2 , OH° , ClO^-) qui sont des germicides qui détruiront les éléments phagocytés (action bénéfique).

Si l'inflammation est aigüe, l'agent causal est détruit par ce système.

Si l'inflammation est chronique, l'agent causal persiste et les mécanismes de défense sont altérés : les radicaux libres produits pourront attaquer les acides nucleïques et les polysaccharides (l'acide hyaluronique en particulier).



(107)

voies métaboliques aboutissant à la production de peroxydes par les phagocytes activés

* la réaction systémique :

Il y a perturbation de l'équilibre protéique : augmentation des protéines de l'inflammation, augmentation de la V.S. ...

Selon ROMETTE (117), les "acute phase reactants" sont libérés :

- par l'hépatocyte : ce sont l'oromucoside, la protéine C réactive, l'haptoglobine, l'antichymotrypsine et la céruloplasmine (qui nous intéresse pour le cuivre),
- par le macrophage : c'est le cas pour les C₁, C₄, macroglobuline et la transferrine.

Les macrophages et les polynucléaires activés vont libérer un médiateur leucocytaire endogène (LEM) ou interleukine 1.

Ce LEM :

- stimule la synthèse des "acutes phases reactants" par le foie,
- provoque l'afflux de cuivre vers les sites enflammés,
- induit la synthèse de métallothionéines par le foie : ces métallothionéines capteront le zinc plasmatique. Ceci est favorable au chimiotactisme et à la phagocytose.

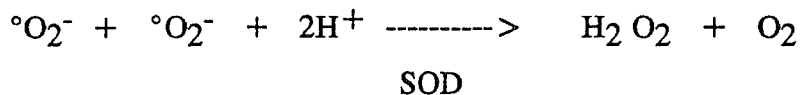
Si le phénomène inflammatoire persiste le LEM stimulera les lymphocytes d'où des modifications du système immunitaire c'est le cas, par exemple, dans la polyarthrite rhumatoïde, où la stimulation des lymphocytes T et B et la production d'Ig anormales (facteur rhumatoïde, anticorps anti-nucléaires, anti-musculaires...) apparaissent.

II.2 Intervention des Oligoéléments

II.2.1 Le cuivre

Au cours du processus inflammatoire, le cuivre intervient par les cupro-enzymes et en particulier par la S.O.D. : cette dernière permet d'inactiver certains dérivés toxiques issus de l'oxygène.

La S.O.D. permet également la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène :



C'est $\text{O}_2^{\cdot -}$ qui peut induire la peroxydation lipidique, endommager les polysaccharides (et l'acide hyaluronique, constituant du liquide synovial), empêcher la polymérisation du collagène ou altérer les tissus conjonctifs, s'il n'est pas neutralisé.

Le cuivre intervient également :

- dans la stabilisation de la membrane lysosomiale,
- dans la synthèse des prostaglandines (PG) : il favorise PGF_2 vasoconstrictrice aux dépens de PGE_2 vasodilatatrice, diminuant ainsi la perméabilité capillaire, donc l'œdème.

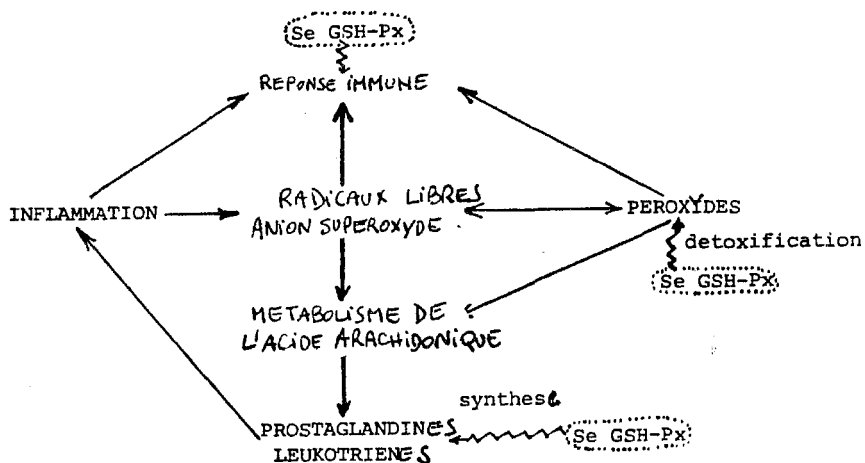
L'action de la S.O.D. est complétée par celle de la GSH-Px (sélénoenzyme).

II.2.2 Le sélénium

Par l'intermédiaire de la GSH-Px, il pourra agir contre les radicaux libres (H_2O_2) (voir la réaction dans le paragraphe sur le "rôle de la GSH-Px".)

Le sélénium participe :

- au maintien de l'intégrité articulaire en cas d'inflammation,
- en contrôlant la production de peroxydes par les macrophages et polynucléaires (PN) (97)



participation du sélénium dans la réponse immunitaire et inflammatoire

II.2.3 Le zinc :

Il joue également un rôle dans l'activité de la S.O.D.(55) qui piège les ions superoxydes : mais ce rôle n'est pas primordial en regard de celui du cuivre. Le zinc agirait surtout en diminuant la dismutation en radical hydroxyle.(73)

Il serait actif sous forme de groupement zinc-thiolate de la métallothionéine, qui est un excellent capteur de OH° . (98)

Le zinc intervient dans la stabilisation des membranes lysosomiales et dans le contrôle de l'activité des macrophages et PN en diminuant leur consommation en O_2 .(105)

En outre le zinc est impliqué dans :

- le processus de réparation et cicatrisation tissulaire (par l'intermédiaire d'enzymes (DNA polymérase, thymidine kinase...),
- l'inactivation de C_{3a} et C_{5a} du complément (aux propriétés chimiotactiques et anaphylactiques) par la carboxypeptidase : en effet le zinc constitue le centre de cette enzyme.

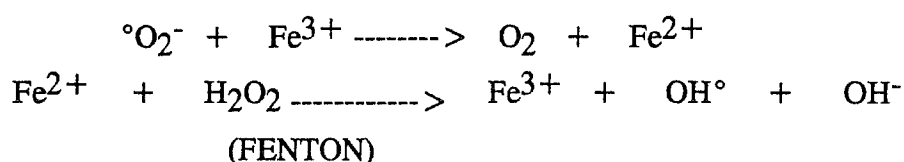
II.2.4. Le fer

Nous avons vu que la phagocytose consommait de l'oxygène et produisait l'anion superoxyde ($^\circ\text{O}_2^-$) et du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Les deux composés sont susceptibles d'intéragir et de former le radical hydroxyle (OH°), qui est l'un des plus dangereux radical connu. La réaction, décrite par HABER et WEISS est la suivante :



Mais cette réaction, bien que thermodynamiquement possible, est trop lente pour avoir une importance biologique.

Le fer "permet" d'accélérer cette réaction, qui est en fait la résultante des deux réactions suivantes :



OH° produit, dégradera (en présence de fer), l'acide hyaluronique, par exemple et provoquera la peroxydation lipidique.

GUTTERBRIDGE (60) a mesuré le taux (t) de peroxydation (sur des liposomes de cerveaux de bovins) grâce à la méthode à l'acide thiobarbiturique.

	t	Commentaire
<u>addition de Fe³⁺ (référence)</u>	0,50	
<u>lactoferrine (690µg/ml)</u>		La lactoferrine et la transferrine sont des inhibiteurs de la peroxydation lipidique, à <u>leurs degrés physiologiques de saturation</u> , grâce à leurs capacités de fixation du fer.
apoprotéine	0,08	
lactoferrine saturée à 20%	0,08	
lactoferrine saturée à 100%	0,52	
<u>transferrine (770µg/ml)</u>		Mais à saturation, elles seraient plutôt prooxydantes.
apoprotéine	0,08	
transferrine saturée à 20%	0,10	
transferrine saturée à 100%	0,54	
<u>desferal° (150µg)</u>	0,07	

ARUOMA (13) est d'accord pour dire que la fixation du fer sur les deux protéines correspond à un effet "antioxydant" in vivo (pH = 7,4). Cependant il ne retrouve pas les propriétés de stimulation de la production de OH° , des protéines saturées.

SAITO (122) pense également que la transferrine n'est pas une source de fer qui catalysera les oxydations biologiques, in vivo.

OZAKI, (101) conclue dans le même sens en ce qui concerne l'hémosidérine : celle-ci ne libère pas de fer dans les conditions physiologiques. Mais si le pH diminue la libération de fer augmente (c'est le cas s'il y a une inflammation) .

Différents auteurs se sont intéressés au rôle du fer dans la production du radical hydroxyle. Certains ont utilisé la lactoferrine (9, 60, 13, 17), comme source de fer, d'autres la transferrine (60, 92, 13, 122, 17), et OZAKI (101) s'est intéressé à l'hémosidérine.

La plupart des études concordent avec le fait que, ces protéines de transport ou de réserve du fer :

- favorisent plutôt la formation de OH° , si elles sont totalement saturées en fer (9, 92),
- diminuent plutôt la formation de OH° , si elles ne sont que partiellement saturées en fer : elles pourront capter le fer et le rendre inapte à catalyser la réaction de production de OH° (60, 17, 13, 122, 101).

AMBRUSO (1981) a, par exemple, estimé la production d' OH° par des neutrophiles humains et par la xanthine oxydase, en mesurant la conversion de l'acide céto-méthyl-butérique en éthylène.

La production d'éthylène égale à 100% (T=0) est augmentée :

- en présence de FeCl_3 ou d'EDTA ferrique (+155 à 406%),
- en présence de lactoferrine (saturée en fer) (+127 à 296%),

et est diminuée :

- en présence de SOD (76-97%) ou de catalase (76-98%),
- en présence de mannitol (OH° scavenger) (43-85%).

II.3 Résultats des études de statuts

II.3.1 Le cuivre

Depuis longtemps, le "prestige" du cuivre dans le traitement des rhumatismes a fasciné un bon nombre de chercheurs. Par exemple, le port d'un bracelet en cuivre a pu être recommandé chez des rhumatisants. Même si cette pratique semble tenir du magique, WALKER et coll. (138) ont prouvé que l'absorption de l'organisme était de 13 mg par mois à partir d'un bracelet de 14g.

D'ailleurs, lors de réactions inflammatoires, le métabolisme du cuivre subit des variations. Ce sont ces variations que nous allons développer, au travers de la littérature.

Au cours de tout processus inflammatoire, la plupart des auteurs ont trouvé:

- une augmentation du cuivre sérique,
- une augmentation de la céruloplasmine sérique,
- une augmentation du cuivre synovial,
- une diminution du cuivre au niveau du foie.

C'est PLANTIN et coll. (109) qui furent les premiers à mentionner cette augmentation du cuivre sérique dans la polyarthrite rhumatoïde.

* Un certain nombre de données expérimentales ont montré des modifications du métabolisme du cuivre au cours des phénomènes inflammatoires.

Sur des rats chez lesquels on a provoqué des inflammations aiguës (oedèmes ou pleurésies) par injection de carragénine, MILANINO et coll. (89) ont montré qu'un régime carencé en cuivre avait un effet "pro-inflammatoire".

De même, VELO (136) a montré l'exagération de la réponse inflammatoire après l'injection de carragénine chez des rats carencés en cuivre. D'où l'hypothèse du rôle "anti-inflammatoire" du cuivre.

DENKO (47) a retrouvé ces mêmes résultats et a prouvé que l'apport de cuivre diminuait l'inflammation.

CONFORTI (36) a révélé une augmentation du cuivre et de la céruloplasmine sériques sur des rats après injection de carragénine. Cette même équipe a trouvé une augmentation du cuivre sérique jusqu'à 72 heures après l'injection. Cette concentration redevient normale au bout de 96 heures. La concentration en cuivre hépatique ne change pas (38).

VIMAL KISHORE (137) qui a travaillé sur des rats suivant un régime déficitaire en cuivre a remarqué que :

- l'oedème provoqué par injection de carragénine est significativement plus important par rapport aux rats témoins,
- chez ces rats carencés, l'oedème est significativement corrélé de façon négative avec la concentration en cuivre hépatique,
- il n'y a pas de corrélation entre l'activité de la S.O.D. et la concentration en cuivre hépatique,
- l'oedème n'est pas corrélé avec les concentration en cuivre extra-hépatiques et avec l'activité de la céruloplasmine.

* Chez l'homme, les études de statuts, au cours des maladies inflammatoires, sont nombreuses. Nous allons regrouper quelques résultats :

Auteurs	n	Sujets	Dosages		Commentaires
SCUDDER (1978) (126)	40	sujets ayant des arthroses	Cp dans le liquide synovial (mg/l)	Cu	- Augmentation significative de Cp et Cu - l'augmentation de la Cp est disproportionnée par rapport à l'augmentation des protéines plasmatiques
	40	sujets ayant une PR	141±62	7,7±3,0	
CUTOLO (1980) (40)	44	témoins sains	Cuivre sérique μmoles/l		- Corrélation positive significative entre l'augmentation du Cu et l'augmentation de la protéine C réactive - pas de corrélation, facteur rhumatoïde - cuivre sérique
	20	PR non traités	24,70±2,04		
	30	PR traités par AINS	46,22±4,09		
	16	PR traités par DPA + AINS	31,52±4,11		
JAYSON (1976) (66)		malades atteints de spondylarthrite ankylosante	pas de chiffres		- augmentation du Cu et Cp sérique (significative)
BANFORD (1982) (19)	49	Témoins sains	cuiivre serique μmoles/l	Cp mg/100ml	- cuivre érythrocytaire inchangé - corrélation cuprémie et sévérité de la PR
	85	polyarthrite R.	14,95±0,55	32,5±6,3	
BANFORD (1982) (19)	49	témoins sains	Activité Cp oxydase mg/100ml	Gpts thiols Sériques μmoles/l	- corrélation cuprémie et sévérité de la PR
	85	PR	34±6	537±85	
			(méthode de MEDEN)	(méthode ELLMAN)	

Auteurs	n	Sujets	Résultats	Commentaires
CONFORTI (1983) (37)	88	PR	Cp sérique mg/100ml 39,8±12,2	----- > augmentation significative ----- > pas d'augmentation significative Pas de corrélation cuprémie, sexe
	36	maladie dégénérative du cartilage (DGC)	34,3± 9,1	
	34	témoins sains (TS)	31,1± 6,2	
		88 PR 36 DGC 34 TS	cuivre sérique: μmoles/l 25,5±6,1 20,56±3,96 19,23±3,45	
AASETH (1978) (1)	30	témoins sains	Cp sérique g/l 0,24±0,04	- augmentation de la cuprémie
	23	PR non traités	0,50±0,07	
			cuivre urinaire(μmoles/l) <1,0	
	30	témoins	12,5±5,1	- augmentation de l'excrétion urinaire
	8	PR non traités		
MORGEN STERN (1983) (91)	30	PR	Cu sérique μmoles/l 16,68±5,9	- faible augmentation de la cuprémie
	30	témoins sains	16,01±4,99	

<p>YOUSSEF (1983) (141)</p>	<p>60 PR 19 artritiques 10 spondylarthrites ankylosantes 14 témoins sains</p>	<p>Cu serique en $\mu\text{moles/l}$</p> <p>26,9\pm6,7 20,9\pm2,7 25,6\pm6,4 21,4\pm3,7</p>	<p>- forte augmentation de la cuprémie dans le groupe PR et SA - pas de corrélation Cu-age et cuprémie-ancienneté de la maladie - dans les PR avec présence de FR, la cuprémie augmente plus nettement (29,5 contre 23,4)</p>
<p>ORIENTE (1983) (100)</p>	<p>40 témoins sains 19 PR séropositives 11 PR séronégatives</p>	<p>Cuivre serique $\mu\text{moles/l}$</p> <p>20,07\pm4,54 31,30\pm6,70 26,00\pm5,97</p>	<p>idem</p>
<p>MENARD (1980) (84)</p>	<p>14 témoins sains 14 ostéoarthritiques 18 PR</p>	<p>Cu serique $\mu\text{moles/l}$</p> <p>14,44\pm1,88 21,2\pm5,18 24,96\pm0,04</p>	<p>augmentations significatives</p>
<p>ROSSARO (1982) (118)</p>	<p>61 PR 61 témoins sains</p>	<p>cuprémie Cu urinaire $\mu\text{moles/l}$ $\mu\text{g/j}$</p> <p>29.85\pm1.19 66,1\pm4,6 19.35\pm0,4 110,2\pm4,9</p>	<p>- corrélation positive entre cuprémie et VS, les fractions C3 et C4 du complément - corrélation négative cuprémie-sidérémie</p>
<p>ARNAUD (1988) (10)</p>	<p>19 PR 19 témoins sains</p>	<p>Cu Serique Cu $\mu\text{moles/l}$ érythrocytaire $\mu\text{moles/l}$</p> <p>31,8\pm5,0 16,3\pm2,3 25,5\pm5,7 17,0\pm4,0</p>	

II.3.2 Le sélénium

* Différents auteurs se sont intéressés à la relation sélénium-inflammation. Depuis ROBERTS en 1963, on sait que le sélénium a une action anti-inflammatoire chez le rat.

BLAKE (24), sur des rats modèles de l'inflammation ("carragenin paw oedema rats"), a montré qu'une carence en sélénium augmente l'inflammation. L'administration de sélénium a un effet bénéfique.

AZIZ (15) a montré que chez des chèvres carencées en sélénium, les fonctions des neutrophiles (migration, chimiotactisme, phagocytose) sont diminuées : l'amélioration est nette si on redonne du sélénium.

URBAN (134) a noté que l'incubation de neutrophiles humains, in vitro, avec des concentrations de sélénium modérées, provoque une augmentation de la phagocytose et de la bactéricidie. Serait-ce par stimulation de la GSH-Px ?

PERETZ (107) a démontré que, in vitro, le chimiotactisme, la migration, l'ingestion et l'activité fongicide des neutrophiles dépendent du statut en sélénium.

La carence en sélénium augmente la réaction inflammatoire, alors qu'un apport a des effets bénéfiques.

* Chez l'homme, la polyarthrite rhumatoïde constitue le modèle d'arthrite inflammatoire le plus étudié. La plupart des auteurs a mesuré la séléniémie chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : celle-ci est souvent abaissée (cf. tableau). Cette tendance se retrouve aussi dans l'arthrite chronique, le rhumatisme psoriasique, le lupus érythémateux disséminé...

Auteurs	n	Sujets	Dosages	Commentaires
AASETH (1978) (1)	23 30	témoins sains PR	Sélénium (sérum) $\mu\text{moles/l}$ $1,64 \pm 0,11$ $1,19 \pm 0,32$	diminution significative de la sélénémie
AASETH (1980) (2)	40 23	témoins sains PR	$1,53 \pm 0,25$ $1,19 \pm 0,32$	diminution significative de la sélénémie
MÖTTÖNEN (1984) (93)	20 20	témoins sains PR	$1,09 \pm 0,17$ $1,02 \pm 0,36$	- Pas de corrélation sélénémie-marqueur biologiques de l'inflammation
TARP (1985) (132)	288 87	témoins sains PR	$1,01 \pm 0,13$ $0,89 \pm 0,16$	- <u>corrélations</u> sélénémie et nombre d'articulations touchées - <u>pas de corrélation</u> sélénémie et présence du facteur rhumatoïde ou marqueurs biologiques de l'inflammation
ARNAUD (1988) (10)	21 21	témoins sains PR	Sélénium de plasma $\mu\text{moles/l}$ $0,91 \pm 0,28$ $0,60 \pm 0,27$	-corrélation sélénémie avec la durée de la maladie et le nombre d'articulations -pas de corrélation sélénémie: ° et marqueurs de l'inflammation ° et facteur rhumatoïde

II.3.3 Le zinc

De nombreux auteurs ont effectué des études de statuts en ce qui concerne le zinc dans les maladies inflammatoires. La plupart trouve une baisse de la zincémie, associée à une augmentation du zinc du liquide synovial.

Auteurs	n.	Sujets	Dosages	Commentaires
AASETH (1978) (1)	30	PR	Zincémie $\mu\text{moles/l}$ 10 ± 3	Diminution non significative
	23	Témoins sains	13 ± 3	
BUNEAUX (1978) (28)	6	Témoins (rhumatismes non inflammatoire)	Zincémie $\mu\text{moles/l}$ $16,9 \pm 1,4$	L'augmentation du zinc dans le liquide synovial est corrélée avec l'activité enzymatique (LDH, phosphatase acide lysozyme)
	6	PR	$13,1 \pm 1,8$	
	14	Témoins	Zinc synovial $\mu\text{g/ml}$ 61 ± 16	
	21	PR	163 ± 178	
	14	Rhumatismes inflammatoires	74 ± 22	
MENARD (1980) (84)	14	Témoins sains	Zincémie $\mu\text{moles/l}$ $17,73 \pm 1,53$	La diminution de la zincémie est plus prononcée chez les polyarthritiques que chez les ostéoarthritiques
	11	PR	$13,76 \pm 2,90$	
	18	ostéarthrites	$16,20 \pm 2,91$	

LLORCA (1981) (81)	50	Témoins (affections non inflammatoire)	zincémie (plasma) $\mu\text{moles/l}$ ---->		- corrélation positive entre zincémie et nombre d'articulations; - pas de corrélation zincémie-durée maladie. non significatif - pas de lien zincémie avec âge ou sexe des malades, - pas de corrélation zincémie et protéines de l'inflammation, - pas de corrélation zincémie et présence du facteur rhumatoïde chez PR. La zincémie serait liée à l'importance du processus inflammatoire
			13,37±2,72		
	50	PR	11,32±2,22		
			zinc urinaire ----> ($\mu\text{moles/24H}$)		
	44	Témoins sains	9,3±5,7		
	50	PR	10,1±6,5		
MORGEN STERN (1983) (91)	30	témoins	Zincémie $\mu\text{moles/l}$		- pas de lien zincémie et ancienneté de la maladie - pas de lien avec l'âge et le sexe
	30	PR	11,5±0,2		
			9,0±0,1		
ALEGRE (1984) (6)			Plasma zincémie $\mu\text{moles/l}$	Zinc liquide synovial ($\mu\text{g/dl}$)	- pas de différence de zincémie, - augmentation significative du zinc synovial chez PR, - Cette augmentation est dûe à un phénomène <u>local</u>
	8	Rhumatisme psoriasique	13,4±4,5	60,8±12,8	
	7	PR	13,3±1,9	80,0±17,5	
	8	Ostéoarthritiques	13,6±2,6	53,4±14,0	

PANDEY (1985) (102)	28	PR	Zincémie ($\mu\text{g/ml}$)		- diminution significative de la zincémie - l'excrétion sur 24H (urines) est augmentée - pas de lien entre la zincémie et l'age, le sexe ou l'ancienneté de la maladie
	31	Témoins sains	$72,53 \pm 7,75$	$105,13 \pm 11,30$	
ROSSARO (1982) (118)	61	PR	Zincémie ($\mu\text{moles/l}$)	Zinc Urinaire ($\mu\text{g/j}$)	- pas de relation avec le sexe - corrélation positive zincémie-albumine
	20	Témoins sains	$11,5 \pm 0,2$ $17 \pm 0,2$	$431,2 \pm 40,2$ $557,3 \pm 18,5$	
CIMINO (1986) (33)	33	PR	zinc serique ($\mu\text{moles/l}$)		pas de différence significative
	85	Témoins sains	$14,0 \pm 3,2$	$13,9 \pm 3$	

<p>ARNAUD (1988) (11)</p>	19 PR	Zinc serique $\mu\text{moles/l}$	Zinc leucocytaire $\mu\text{g}/10^7\varphi$	<p>Pas de corrélation zincémie et :</p> <ul style="list-style-type: none"> - marqueur de l'inflammation, - facteur rhumatoïde, - nombre leucocytes, - raideur matinale, - nombre d'articulations atteintes, - ancienneté de la maladie, - protéines transportant le zinc.
	19 Témoins sains	$10,8 \pm 1,7$	$0,11 \pm 0,05$	
			Zinc erythrocytaire $\mu\text{moles/l}$	
	19 PR		201 ± 40	<p>Corrélation zincémie et zinc érythrocytaire. Corrélation zinc érythrocytaire et nombre d'articulations atteintes, mais pas avec l'ancienneté de la maladie et de la raideur matinale.</p> <ul style="list-style-type: none"> - la redistribution tissulaire du zinc reste une hypothèse à confirmer.
	19 Témoins sains		185 ± 39	

			zinc	zinc	
			plasmatique $\mu\text{moles/l}$	erythrocytaire $\mu\text{moles/gHb}$	
NEVE (1988) (98)	48	PR	$11,4 \pm 1,9$	$0,56 \pm 0,10$	- diminution du zinc plasmatique dans les 2 groupes à maladie inflammatoires. - augmentation du zinc érythrocytaire non significative. - augmentation du zinc urinaire chez les patients à rhumatisme aigü. - pas de corrélation zinc plasmatique et VS ou albuminémie. - le zinc synovial élevé dans les maladies inflammatoires. - il est corrélé positivement avec le nombre de leucocytes et de PN.
	24	rhumatisme inflammatoire aigü (RI)	$11,8 \pm 2,4$	$0,57 \pm 0,11$	
	27	rhumatisme non inflammatoire (RNI)	$13,3 \pm 2,7$	$0,53 \pm 0,08$	
			zinc urinaire $\mu\text{moles/24H}$		
	48	PR	$10,5 \pm 6,9$		
	24	RI	$17,2 \pm 8,2$		
	27	RNI	$11,8 \pm 8,3$		
			Zn synovial ($\mu\text{moles/l}$)		
	31	PR+RI	$9,4 \pm 0,6$		
	21	RNI	$2,8 \pm 1,9$		

II.3.4 Le fer

Le métabolisme du fer est touché lors d'un syndrome inflammatoire. Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, par exemple, le fer sérique est souvent diminué.

AASETH (1978) (1)		fer sérique ($\mu\text{moles/l}$)	
30	témoins sains	$23,0 \pm 7,0$	
23	PR	$8,0 \pm 4,0$	
ARNAUD (1988) (11)		Fer plasmatique $\mu\text{moles/l}$	
19	témoins sains	$18,89 \pm 7,85$	corrélation négative fer et nombre d'articulations touchées
19	PR	$9,60 \pm 7,68$	

BLAKE (24) note également chez des patients atteints de PR :

- une diminution du fer sérique total au début de l'inflammation puis chute de l'hémoglobine,
- une corrélation entre la sidéremie et les marqueurs de l'inflammation,
- une corrélation entre le fer plasmatique et l'ancienneté de la maladie, la durée de la raideur matinale et le taux du facteur rhumatoïde,
- une corrélation négative entre le fer et le nombre d'articulations touchées.

Certains auteurs ont mesuré le fer au niveau articulaire. Il y a une augmentation du fer dans la membrane synoviale et dans le liquide synovial de patients atteints de PR. (24) (60)

D'après BLAKE (24), cette accumulation in situ est dommageable, car elle catalyse la formation du radical hydroxyle (réaction de FENTON) d'où la peroxydation des lipides; elle favorise aussi l'attraction des cellules de l'inflammation (macrophages et lymphocytes) .

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, on note une anémie de type inflammatoire. Cette anémie hyposidérémique est due à une augmentation du fer dans le réticulum endoplasmique (Fe^{3+} lié à la ferritine). Cette diminution du fer sérique est une protection contre l'inflammation (car elle va dans le sens d'une diminution de la production de radicaux libres par la réaction de FENTON). (59)

Le fer est redistribué au cours des syndromes inflammatoires, au niveau du foie, de la rate, de la moelle osseuse et de la membrane synoviale.

Le liquide synovial de sujets atteints de PR contient du fer "libre" et de la ferritine: celle-ci voit sa concentration corrélée avec le nombre de leucocytes et de complexes immuns. (24)

II.3.5 Conclusions

* Les différents modèles expérimentaux animaux (arthrite à adjuvant, injection de carragénine) permettent d'étudier des statuts en oligoéléments lors des maladies inflammatoires, et leur évolution avec le temps.

Après l'induction de la maladie, on note globalement :

- une diminution précoce du zinc plasmatique et une augmentation du zinc hépatique dues à l'inflammation ,

Le zinc s'accumule aussi au niveau du site inflammatoire (liquide synovial par exemple). Il semble qu'il n' y ait pas de corrélation inverse entre le zinc plasmatique et les protéines de l'inflammation.

- une augmentation du cuivre plasmatique et hépatique,

Le cuivre et la céruloplasmine semblent augmenter parallèlement au niveau du plasma. Au niveau synovial le cuivre s'accumule également.

- une diminution du sélénium plasmatique et hépatique.

Chez l'animal, les variations de zinc et de cuivre apparaissent avant les signes cliniques de l'arthrite (PERETZ (108)) et peuvent être considérés comme des marqueurs précoces du phénomène inflammatoire.

* Chez l'homme, au cours des affections rhumatismales inflammatoires (aigües ou chroniques) les statuts en cuivre, zinc, sélénium et fer sont également modifiés. Bien que les études ne soient pas concordantes, nous pouvons constater, qu'en général, chez des patients atteints de pathologies inflammatoires, il y a :

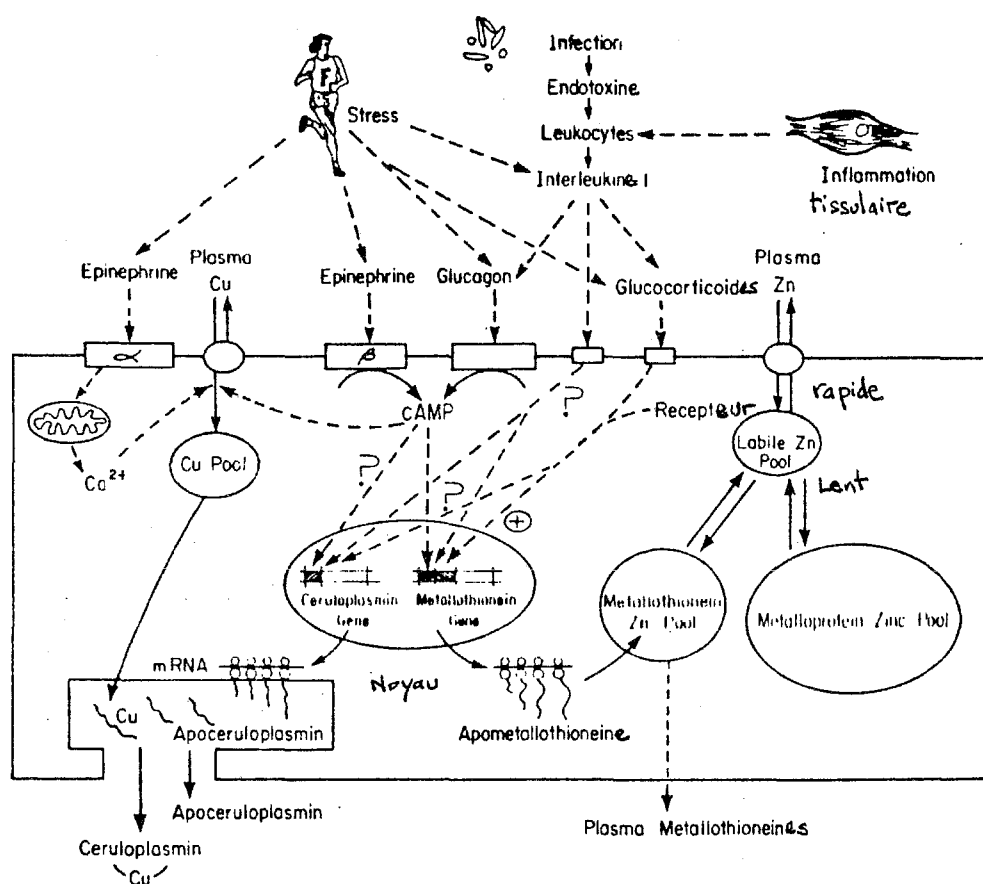
- une augmentation du cuivre et une diminution du zinc et du fer plasmatique,

- aucune modification sensible au niveau érythrocytaire,

- une augmentation de l'élimination urinaire du zinc,

- une augmentation des concentrations en cuivre, zinc et fer au niveau synovial.

Une relation entre la sévérité de l'état inflammatoire systémique et les concentrations en cuivre et zinc dans le plasma et les urines, a été établie. (voir schéma (39): régulation hormonale des métabolismes du zinc et du cuivre par l'hépatocyte)



Au niveau synovial, la concentration des oligoéléments est sûrement liée à l'afflux de leucocytes et à l'augmentation de la concentration en protéines, témoins de l'inflammation locale.

Il semble qu'au cours des rhumatismes inflammatoires, il y ait une redistribution corporelle des oligoéléments qui signe la défense de l'organisme. Les modifications "en miroir" du zinc et du cuivre plasmatique ne sont pas corrélés avec les paramètres inflammatoires. Mais leur utilisation comme marqueurs de l'inflammation dans la polyarthrite rhumatoïde a même été envisagée.

Le sélénium semble diminuer, mais il faudrait réaliser des études tenant compte de l'état nutritionnel des patients.

Au niveau urinaire:

L'augmentation de l'excrétion de cuivre et de zinc ne semble pas être dépendante que de la filtration glomérulaire, puisqu'il n'y a pas de corrélation entre les concentrations urinaires et plasmatiques de ces deux éléments.

L'augmentation de l'excrétion en sélénium semble prévaloir; mais le peu d'études ne permet pas de conclure.

Au niveau érythrocytaire:

La modification des statuts en oligoéléments est moins rapide dans ce compartiment (peut être due à une demi vie des globules rouges relativement longue). Dans les états inflammatoires chroniques, ces déterminations pourraient être des marqueurs, mais les études sont contradictoires.

Au niveau synovial:

L'augmentation du cuivre, du zinc et du sélénium fait partie de la réponse physiologique à l'inflammation, car , elle est bénéfique grace à sa contribution à la stabilisation des membranes cellulaires et lysozomiales et à la lutte contre l'anion superoxyde. L'accumulation de fer est plutôt néfaste à long terme.

L'augmentation en zinc est corrélée avec le nombre de leucocytes, de polynucléaires et avec l'activité enzymatique: ceci pourrait être une explication de l'augmentation du zinc synovial.

Le rôle des oligoéléments dans la pathogénicité des maladies rhumatismales non inflammatoires ne semble pas être important, puisque leurs statuts ne sont pas modifiés.

***Liens entre l'hypozincémie, l'hypercuprémie et l'hyposélénémie avec les différents paramètres liés à la maladie inflammatoire.**

-Relations entre statuts en oligoéléments et gravité de la maladie inflammatoire:

L'hypozincémie et la baisse du zinc érythrocytaire ne sont pas corrélés avec l'ancienneté de la maladie, ni avec la raideur matinale des articulations. Par contre, il semblerait que les teneurs en zinc plasmatiques et érythrocytaires soient liées au nombre d'articulations touchées.

L'hypercuprémie semble liée à la sévérité de la maladie, mais ceci reste à confirmer par des études plus nombreuses.

L'hyposélénémie semble corrélée au nombre d'articulations touchées par la maladie, ainsi qu'à la durée de celle-ci. Mais ici aussi, le nombre d'études reste insuffisant pour conclure.

-Relations entre les statuts en oligoéléments et les marqueurs de l'inflammation:

Les statuts des différents oligoéléments étudiés dans l'inflammation, ont été pressentis pour devenir des marqueurs de celle-ci. Mais on s'est vite aperçu qu'ils n'étaient pas fiables, car ils manquaient de spécificité.

L'hyposélénémie, l'hypercuprémie et l'hypozincémie ne sont corrélés, ni avec les protéines de l'inflammation (protéine C réactive ...), ni avec la vitesse de sédimentation. Ils ont d'autres causes de variation (telles que nutritionnelles).

-Relation entre les statuts en oligoéléments et la présence du facteur rhumatoïde dans la polyarthrite rhumatoïde:

Ce facteur rhumatoïde n'est pas un marqueur stable dans la PR (cf. chapitre sur la PR). Les statuts en zinc, cuivre, sélénium et fer ne sont pas liés à la présence de ce facteur.

II.4 Résultats d'études de supplémentation

II.4.1 Le cuivre

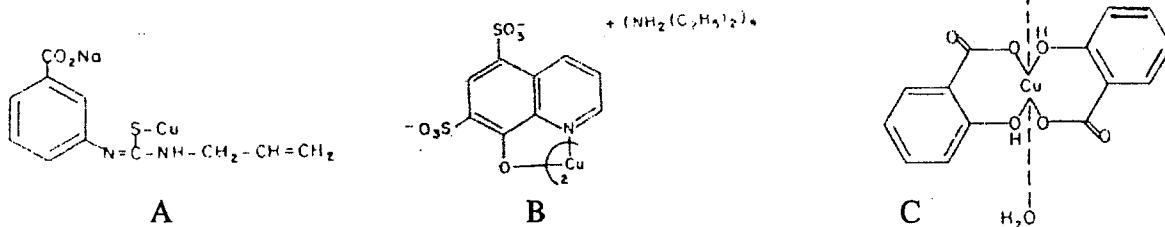
Depuis longtemps, on a préconisé l'utilisation du cuivre pour traiter des rhumatismes chroniques. FORBETIER et coll. (54) proposaient des sels organiques.

JACKA (65) utilisait avec succès du salicylate de cuivre pour réduire l'inflammation et la douleur sur des rats "arthritiques".

HARTMANN (61) prouva que des solutions de sulfate de cuivre inhibaient la dégradation de l'acide hyaluronique par des radicaux libres.

Au cours du traitement par la D-pénicillamine (DPA) chez des rhumatisants, la formation de complexes DPA-cuivre serait bénéfique de par son action "S.O.D. like". (114).

SORENSEN (130) passe en revue quelques 70 complexes cuivriques qui ont été utilisés pour leurs activités anti-inflammatoires : les plus connus étant le cupralène°(A), le cuprimyl°(B) et le permalonn°(C).



Pendant plusieurs années, l'élévation du cuivre sérique, associée à la polyarthrite rhumatoïde, et plus généralement aux phénomènes inflammatoires, n'était pas interprétée.

Il semble que cette élévation fasse partie de la réponse physiologique de l'organisme contre l'inflammation.

D'après SORENSON (130), cette interprétation serait cohérente avec l'activité anti-rhumatismale et anti-inflammatoire des complexes cuivriques (mais aucune étude en double aveugle n'a été rapportée). D'ailleurs, il propose des mécanismes plausibles pour expliquer l'action de ces complexes :

- induction de la lysyl-oxydase,
- modulation de la synthèse des prostaglandines,
- induction de la S.O.D.,
- stabilisation des membranes lysosomiales...

II.4.2 Le sélénium

Des essais de supplémentation en sélénium chez les polyarthritiques ont donné des résultats contradictoires. Un composé organique du sélénium, l'Ebselen°, semble très intéressant : il aurait des propriétés anti-inflammatoires par inhibition de la synthèse du leucotriène LTB₄, et une action de type glutathion peroxydase (in vitro)(107)(103).

Quelques tentatives de supplémentation en sélénium, n'ont pas apporté d'amélioration significative. Mais cette voie reste encourageante.

Auteurs	Sujets	Dosages		Supplémentation	Commentaires
		avant étude	après étude		
TARP (1985) (132)	40 PR 40 témoins (PR non supplémentés)	Se sérique (μmoles/l) 0,83±0,03 2,82±0,16		256μg se par jour pendant 6 mois	pas d'amélioration clinique (douleurs, raideur matinale, nombre d'articulations) et biologique (VS) - le sélénium seul n'a pas une action antioxydante suffisante
	40 PR 40 témoins	Se erythrocytaire μmoles/l 1,92±0,09 6,55±0,38			
MUNTHE (1984) (94)	sur sujets atteints de PR	augmentation du sélénium sérique (pas de chiffres)		160μg de sélénium + 8mg de vitamine E par jour pendant 3 mois	pas d'amélioration clinique et biologique
TARP (1987) (133)	6 PR 6 témoins sains appariés	Se sérique (μmoles/j) 0,08±0,11 2,5μmoles 1,07±0,24 idem		256μg de sélénium par jour, pendant 6 semaines	- l'absorption de sélénium n'est pas altérée par la maladie - d'autres facteurs sont nécessaires

II.4.3 Le zinc

C'est SIMKIN (128) qui proposa pour la première fois d'utiliser le zinc à des fins thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde(PR). Ses essais furent favorables sur 24 patients atteints de PR.

CLEMMENSEN (34) avança que ce traitement était efficace chez des malades atteints de rhumatisme psoriasique. Mais différentes études sont venues relativiser l'optimisme initial.

JOB (68) et MENKES (85) ont montré par un essai en double aveugle pendant 4 mois, sur 35 patients présentant une PR :

- une bonne tolérance au sulfate de zinc (600 mg/ 24h),
- une efficacité réduite sur la maladie (pas d'amélioration des paramètres cliniques et biologiques) d'où une exclusion du zinc de la thérapeutique de la PR.

ALASTAIR (4) observe que le traitement par du sulfate de zinc chez 7 patients atteints de PR ne produit aucun effet sur le métabolisme du zinc.

MATTINGLY (83) montre par un essai en double aveugle (sur 6 mois) versus placebo, sur 27 patients atteints de PR, que l'apport de sulfate de zinc (220 mg, 3 fois/j) n'a pas d'action antirhumatismale.

JOHANNES J. RASKER (112) a supplémenté 22 patients atteints de PR (220mg de sulfate de zinc, 3 fois/j versus placebo). Ce traitement n'a pas d'effets significatifs à long terme sur la clinique et la biologie.

CIMINO (32) a effectué un essai simple sur 30 patients atteints de PR et de rhumatisme psoriasique (220 mg, 3 fois/j pendant 8 mois) : il ne constate pas d'amélioration.

L'effet que l'on semble le plus escompter d'un traitement au sulfate de zinc pour améliorer la PR, est l'inhibition des macrophages plutôt que la stimulation du système immunitaire. (105)

La supplémentation en zinc ne semble donc pas apporter des résultats miraculeux; mais cette voie reste à l'étude. Il serait intéressant d'évaluer les effets d'un apport en zinc, sur les phénomènes locaux du processus inflammatoire (en apportant le zinc directement sur le lieu où se produit l'inflammation, en injections, par exemple).

II.4.4 Le fer

Une étude de supplémentation en fer chez une femme atteinte de PR a été effectuée par BLAKE (25). La prise de sulfate ferreux (200mg pendant 3 jours) a fait aggraver les signes cliniques de la maladie (douleur, raideur...) et certains signes biologiques (augmentation du taux de facteur rhumatoïde et de ferritine). Cette aggravation brutale semblerait concorder avec le fait que le fer favorise la réaction de FENTON.

L'administration de fer n'est donc pas conseillée.

II.5 Influence des traitements usuels

Les différents traitements utilisés par les patients, lors de leurs maladies inflammatoires peuvent modifier le métabolisme des oligoéléments.

II.5.1 Le cuivre

KNUDSEN (71) a étudié l'action de la D-pénicillamine (DPA) sur le métabolisme du cuivre, chez des malades atteints de sclérodermie généralisée : il note une augmentation du cuivre urinaire et une diminution de la cuprémie.

SCEVOLA (125) confirme ces modifications par une étude sur 9 patients atteints de PR.

CUTOLO (42) a noté lors d'une étude sur 10 patients traités par DPA (300 mg/j le premier mois puis 600 mg/j), que deux d'entre eux avaient une hypocuprémie progressive. Ce même auteur a montré que les AINS faisaient diminuer la cuprémie (voir les chiffres dans le paragraphe II.3.1), qui reste néanmoins supérieure à celle des témoins.

Par contre, CONFORTI (37) a montré qu'il y avait une augmentation de la cuprémie et de la céruloplasmine sérique chez des patients atteints de PR et traités par AINS ou par corticoïdes : mais elle n'est pas significative.

	n	cuiivre sérique $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	céruloplasmine sérique $\text{mg}/100\text{ ml}$
AINS	60	$162,2 \pm 42,6$	$39,6 \pm 13,5$
corticoïdes	22	$157,6 \pm 31,2$	$40,9 \pm 9,2$
non traités	6	$148,8 \pm 21,6$	$36,7 \pm 7,4$

MORGENSTERN (91) ne trouve pas de différences entre les concentrations de cuiivre sériques des patients atteints de PR et traités par les AINS ($106,3 \pm 33,7 \mu\text{g}/\text{dl}$) ou par corticoïdes ($106,4 \pm 45,2 \mu\text{g}/\text{dl}$) par rapport à celles témoins ($102,0 \pm 31,8 \mu\text{g}/\text{dl}$).

RAFTER (110) explique la diminution du cuiivre libre (irritant pour les cellules) chez des patient atteints de PR et traités par DPA, par la formation de complexes DPA-Cuiivre.

Expérimentalement, l'injection de sels d'or (thiomalate) sur des rats sains a montré :

- une diminution du cuiivre sérique à long terme,
- une diminution du cuiivre intra et extra-hépatique,
- une augmentation du cuiivre dans le rein. (127)

Certains auteurs ont pu démontrer un contrôle hormonal sur le métabolisme du cuiivre :

VANDENBROUCKE (135) pose la question du bénéfice des anti-conceptionnels par voie orale dans la PR. Des enquêtes épidémiologiques ont montré que les femmes sous contraception orale ont deux fois moins de risques de développer une PR, par rapport aux autres.

WEBER (139) émet l'hypothèse, qu'il existerait un contrôle hormonal sur la synthèse de la céruloplasmine et sur l'augmentation du cuivre sérique. Ce contrôle diminuerait l'utilisation du cuivre par les leucocytes dans la PR.

Lors d'un syndrome inflammatoire, l'augmentation de la céruloplasmine est tardive et peut être masquée par les oestrogènes. (117)

II.5.2 Le sélénium

Les traitements utilisés au cours des maladies inflammatoires, peuvent influencer sur la séléniémie, la répartition dans l'organisme du sélénium... Les résultats sont contradictoires.

D'après MUNTHE (95), la DPA aurait comme mode d'action d'augmenter le glutathion intracellulaire.

MÖTTÖNEN (93) démontre que le traitement par les sels d'or dans la PR, fait diminuer la séléniémie au début du traitement, puis celle-ci remonte jusqu'à un taux identique aux témoins (après 6 mois de traitement).

D'après le même auteur, au bout d'un traitement de 6 mois avec l'aurothiomalate ou la DPA, il y a :

- une augmentation de la séléniémie et de la GSH-Px,
- une absence de corrélation entre le traitement et la clinique.

Donc l'évolution de l'activité rhumatoïde ou les progrès de la maladie seraient indépendants des variations de la séléniémie et de l'activité de la GSH-Px.

D'après PERETZ (106), le traitement par corticoïdes modifie la répartition du sélénium dans l'organisme. Il y a :

- diminution de la séléniémie (non traités $1,09 \pm 0,19 \mu\text{moles/l}$
traités $0,83 \pm 0,26 \mu\text{moles/l}$),
- status quo dans les hématies et dans l'urine,
- augmentation du sélénium dans le liquide synovial.

MARANO (82), par un étude sur 46 patients sous corticothérapie depuis 4 semaines, a trouvé une augmentation de la séléniémie dose dépendante.

Toutes ces études ne précisent pas toujours les valeurs en oligoéléments avant la prise des traitements: cela ne permet pas une conclusion nette.

II.5.3 Le zinc

L'influence de la prise de médicaments sur le métabolisme du zinc est importante ; mais les résultats sont contradictoires.

* En ce qui concerne les corticoïdes :

YUNICE (142) a surveillé la cinétique de la zincémie lors de l'injection de dexaméthasone (corticoïde à action longue) et méthyl prednisolone (à action courte) sur des sujets sains:

la zincémie plasmatique augmente 8 heures après l'injection, pour diminuer (12 heures après) et rester stable et à un taux inférieur au taux initial.

MORGENSTERN (91) a étudié le phénomène chez des patients atteints de PR. Sur 30 malades, 11 prenaient des corticoïdes per os à dose inférieure à 7,5mg/j. (2 ans de traitement).

	Témoins sains :	traités/corticoïdes	:	traités/AINS
Zincémie μg/dl (sérum)	74,6±14,3	53		61,63

(pas de différence pour la cuprénie)

ROSSARO (118) trouve chez 61 patients atteints de PR, que ceux traités par corticoïdes ont une zincurie significativement plus élevée que celle des patients traités par AINS.



COUSINS (39) montre que les glucocorticoïdes augmentent la synthèse des métallothionéines hépatiques.

NEVE (98) sur une étude incluant 48 patients atteints de PR, a trouvé, que les patients sous corticoïdes avaient une zincémie plus basse que ceux sous AINS ($10,4 \pm 2,7$ contre $12,2 \pm 1,5$ $\mu\text{moles/l}$) et des valeurs de zinc érythrocytaire plus élevées ($0,58 \pm 0,10$ contre $0,55 \pm 0,11$ $\mu\text{moles/l}$).

* Pour les patients prenant de la D-Penicillamine (DPA) :

ALASTAIR (4), après une étude sur 7 patients atteints de PR et traités par DPA, conclue que ce traitement n'a pas de retentissement sur le métabolisme du zinc.

BALOGH (18) a comparé les zincémies chez des patients atteints de PR et traités par soit des AINS, soit par DPA, soit par le lévamisole:

	n	Zinc plasmatique ($\mu\text{moles/l}$)
patients traités par DPA	15	$11,86 \pm 0,67$
patients traités par lévamisole	73	$12,62 \pm 0,28$
patients traités par AINS	52	$10,47 \pm 0,28$
témoins non malades	100	$15,10 \pm 0,17$

ROUX (119) avançait déjà en 1978 que la DPA agissait en chélatant le zinc et DAVIS (44) confirmait cette chélation.

JEPSEN (67) a mesuré le zinc chez des patients atteints de PR et traités depuis 6 mois par la DPA. Il note :

- une augmentation du zinc sérique, urinaire, érythrocytaire,
- une diminution du zinc granulocytaire.

Par contre SCEVOLA (125) a étudié l'effet de la DPA chez 9 patients atteints de PR. Les doses étant de 150mg les quatres premiers jours et 300mg les jours

suivants. La DPA ne semble pas modifier le métabolisme du zinc (la zincémie passe de $96,89 \pm 14,59 \mu\text{g/ml}$ à $98,05 \pm 12,16 \mu\text{g/ml}$ au 12ème jour de traitement).

BIBOW (22) confirme que la DPA augmente l'excrétion de zinc dans les urines.

* Pour les patients traités par AINS, les études sont contradictoires :

AMBANELLI (7) étudie l'effet de l'indométacine (200mg/j) ou de l'aspirine (3g/j) sur des sujets sains (n=20) : il y a :

- diminution de la zincémie de 140 ± 4 à $118 \pm 3 \mu\text{g}\%$,
- augmentation du zinc urinaire de 650 ± 21 à $945 \pm 26 \mu\text{g}/24\text{H}$.

LLORCA (81) ne trouve aucune différence significative sur le métabolisme du zinc chez des malades (PR) traités ou non par AINS.

* En ce qui concerne les sels d'or, expérimentalement, SHARMA (127) les a injectés à des rats sains. Il note une augmentation du zinc rénal et hépatique, alors que le zinc sérique diminue.

II.5.4 Le fer

DAWCZYNSKI (45) a mesuré le fer sérique chez 25 patients atteints de PR et sous chrysothérapie (Sanocrysine°). Celui-ci diminue proportionnellement à la concentration en or dans le sérum :

Au $\mu\text{moles/l}$	Fer $\mu\text{moles/l}$
0-2	16
15-20	7
25-30	7

Les études à ce sujet ne sont pas nombreuses et ne permettent pas d'aboutir à une conclusion sérieuse.

ROUX (119), DAVIS (44), ont montré que la DPA chélate non seulement le cuivre et le zinc, mais aussi le fer.

II.6 Hypothèses

Les modifications du métabolisme du cuivre lors des phénomènes inflammatoires, ne sont pas encore bien élucidées. Certains auteurs ont émis quelques hypothèses.

GERBER (58) pense que dans la PR, un inhibiteur de la dénaturation des protéines (complexe histidine-cystine-cuivre) serait déficient : ceci permettrait l'altération de la membrane synoviale.

Le cuivre et le zinc sont impliqués dans la défense contre l'ion superoxyde, par l'intermédiaire de la S.O.D.. BERNARD (21) a montré qu'il existe une corrélation positive entre l'augmentation de la S.O.D. hépatique et les concentrations en fer hépatique, zinc et cuivre sérique.

BRONTA (27) suggère que des acides gras polyinsaturés seraient synthétisés sur le site de l'inflammation : certains, à demi-vie plus longue, iraient jusqu'au foie et déclencheraient la phase aigüe de l'inflammation et la synthèse de la céruloplasmine.

OLESKE (99) a émis l'hypothèse selon laquelle, durant la phase aigüe de l'inflammation, la dégranulation des neutrophiles libèrerait un médiateur endogène des leucocytes (LEM=IL2). Il y aurait déplacement du zinc vers le foie qui libèrerait, en échange, la céruloplasmine.

Au cours de l'inflammation, d'après WEBER (139), un défaut d'incorporation du cuivre au niveau de la lysyl oxydase expliquerait la perte d'élasticité des tissus riches en élastine (donc des cartilages).

D'après ABELLA (3), les concentrations en enzymes antioxydantes (SOD, catalase et glutathion peroxydase) ne sont pas différentes chez des patients atteints de PR par rapport à celles des témoins. Les lésions induites par les radicaux libres seraient plutôt dûes à une surproduction de ceux-ci par les cellules phagocytaires, plutôt qu'à un déficit enzymatique.

L'augmentation de la céruloplasmine inhibe l'ion superoxyde et ses dérivés. D'après ENGLER(50), la réaction inflammatoire reste donc locale, car "il n'y a pas de dissémination sanguine des ions superoxydes". L'augmentation de la céruloplasmine serait donc une protection de l'organisme vis à vis des compartiments extracellulaires.

Beaucoup de travaux ont été réalisés sur les oligoéléments et la rhumatologie; mais les méthodologies étant différentes, elles ne permettent pas de conclure. Le Zn et le Se semblent être des pistes intéressantes.

II.7 Relation silice et inflammation

Deux articles (5) (72) rapportent des observations de patients exposés à la silice de par leurs métiers (mineurs de fonds, sableurs, prothésistes dentaires...) et atteints de connectivites ou de maladies auto-immunes (sclérodermie, PR...).

La silicémie chez ces patients n'est pas significativement différente de celle trouvée chez des malades non exposés à la silice. Mais la silice semble favoriser la survenue de ces maladies. La prévalence de la PR est augmentée de 0,3-1% à 3,4% chez les patients exposés à la silice.

KLOCKARS (70) confirme ce fait et note que l'incidence de la PR passe de 0,24/1000 par an pour une population masculine non exposée à 1,69/1000 par an chez des carriéristes (x 7).

III. OLIGOELEMENTS ET DERMATOLOGIE

III.1 LE ZINC

III.1.1 Rôle du zinc

- Le zinc est nécessaire au fonctionnement cutané :

Sa carence héréditaire provoque, chez l'homme, une maladie appelée acrodermatitis entérohépatica et dont les lésions cutanées sont caractéristiques. C'est une dermatose vésiculo-bulleuse puis érythémato-squameuse siégeant aux extrémités, et aux pourtours des orifices naturels.

Chez des patients soumis à une alimentation parentérale totale, exclusive et prolongée, de tels symptômes sont retrouvés.

Chez l'animal, la carence en zinc se répercute sur la peau, sous la forme d'une parakératose cutanée.

- Rôle du zinc dans la cicatrisation :

Une carence en zinc provoque une diminution de la cicatrisation cutanée: on note une diminution de la production de collagène, et une altération de ses qualités, ainsi qu'une baisse de la prolifération des fibroblastes (qui synthétisent le collagène).

- Rôle sur la multiplication cellulaire:

Toute carence en zinc diminue la multiplication cellulaire; celle-ci s'arrête en phase S et G₂ en absence de zinc. Ceci est dû à l'action du zinc au sein des enzymes entrant dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN.

III.1.2 Etudes de statuts

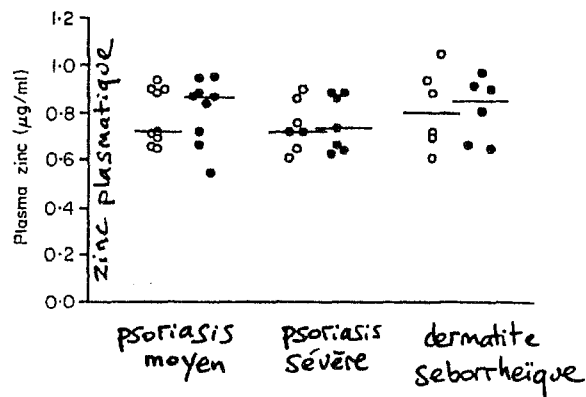
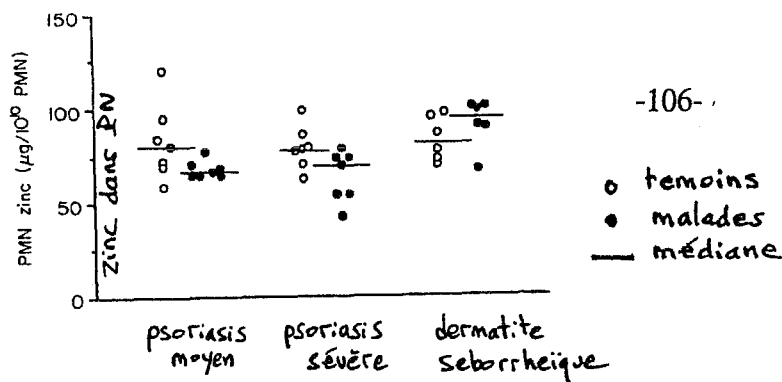
Aucune relation n'est encore établie entre d'éventuelles perturbations du métabolisme du zinc et le psoriasis. Néanmoins, certains auteurs ont noté quelques modifications.

MICHAELSSON (88) a mesuré le zinc au niveau de l'épiderme, du derme et du serum de patients atteints d'acné ou de psoriasis. Il note une diminution significative du taux de zinc dans le derme et l'épiderme. Ces taux ne sont pas corrélés à la zincémie. Ils indiquent que ces malades ont une déficience en zinc, malgré leur zincémie "normale". Une supplémentation en zinc devrait être bénéfique chez ces patients.

	n	concentrations en zinc		
		derme μg/g	épiderme μg/g	serum μmoles/l
témoins	18 ♂	41±10	59±12	13,6±2,0
témoins	15 ♀	40±10	61±17	12,2±1,6
témoins	33 ♂+♀	40±10	60±14	
acné	45 ♂	35±8**	55±9	13,1±0,6
acné	28 ♀	35±9	53±9*	13,1±0,5
acné	73 ♂+♀	35±8**	54±9**	
psoriasis	26 ♂	36±11	48±12**	13,6±0,9
psoriasis	13 ♀	37±9	50±9*	13,5±0,9
psoriasis	39 ♂+♀	36±10	49±11**	

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

LEUNG (80) a mesuré le zinc au niveau des neutrophiles, chez des patients atteints de psoriasis et de dermatite séborrhéique. La concentration en zinc est significativement plus basse chez les malades que chez les témoins, alors que le zinc plasmatique est inchangé.



HINKS (63) a mesuré le zinc plasmatique et leucocytaire chez des patients atteints d'eczéma et de psoriasis:

	PSORIASIS		ECZEMA	
	patients n=	témoins 46	patients 24	témoins 48
zinc plasmatique (μ moles/l)	14,1 \pm 2,2	13,0 \pm 2,2	13,5 \pm 1,8	12,9 \pm 1,9
zinc leucocytaire (pmoles/ 10^6 p)	103,2 \pm 23,6	116,9 \pm 29,8	113,6 \pm 22,8	112,6 \pm 27,5

Il n'y a pas de différences significatives.

Une équipe grenobloise (20) a mesuré le zinc et le sélénium plasmatique chez 20 sujets psoriasiques avant et après traitement par PUVA-thérapie. 30 sujets sains constituaient le groupe témoin. Le zinc est diminué de façon significative:

	PSORIASIS n=20	TEMOINS SAINS n=30
zinc plasmatique (μ moles/l)	11,4 \pm 2,4*	16,7 \pm 2,0

* $p < 0,01$

III.1.3 Utilisation thérapeutique du zinc

* Le zinc est utilisé depuis fort longtemps (XVIIIème siècle) sous forme topique pour la désinfection des plaies.

- L'eau de DALIBOUR faible ou forte est en effet une solution contenant du sulfate de cuivre et de zinc.
- La crème DALIBOUR est utilisée dans les dermatoses inflammatoires pour son action antiseptique. (48)
- Un traitement oral par le zinc augmente le taux de guérison des plaies telles que les brûlures, les ulcères de jambes... (75) , mais seulement chez les patients à zincémie initiale basse.
- L'application locale de compresses imprégnées de 400µg d'oxyde de zinc par cm² donne également des résultats satisfaisants. (131)

* Traitement de l'acné par le zinc

Plusieurs études ont donné des résultats contradictoires: mais dans la majorité des études en double aveugles, les résultats sont positifs (posologies de 45 à 135 mg/jour). cf tableau (31)

Acné	per os	45 à 135 mg/j	+ (études en double aveugle)
Psoriasis	per os	150 mg/j 6 à 11 semaines	- (études en double aveugle)
Eczéma, aphtose, escarres	per os	10 à 150 mg/j quelques semaines	±
Ulcères de jambe	per os	150 mg/j quelques semaines	+ si hypozincémie
	local		pour ses propriétés bactériostatiques
Cicatrisation des plaies (post-opératoires, traumatismes, brûlés)	per os	50 à 150 mg/j	traitement préventif plus efficace
	IV	2 à 3 mg/j	efficacité fonction de la zincémie de base, du terrain, de l'importance de l'intervention, des traitements associés, de l'âge, de l'alimentation du sujet, des pathologies associées

Le zinc semble être très efficace à la dose de 30 mg/jour dans les acnés de type inflammatoire et très bien toléré sous la forme de gluconate (8). Il pourra agir, en

ce qui concerne l'acné, au niveau de la croissance bactérienne, de l'inflammation, de la kératinisation folliculaire, de l'augmentation de sébum.

* Zinc et psoriasis :

Si les études de statuts ont montré une anomalie au niveau du métabolisme du zinc, chez des patients atteints de psoriasis, aucun essai en double aveugle n'a été probant en ce qui concerne l'utilisation du zinc dans cette maladie.

LEIBOVICI (78) s'est intéressé à l'effet du sulfate de zinc per os, à la dose de 50mg trois fois par jour, pendant 6 semaines, sur la migration des polynucléaires chez des patients atteints de psoriasis.

Résultats : la différence de migration entre les polynucléaires des malades (n=26), et les polynucléaires des sujets sains (n=26), passe de $10,2 \pm 3,1 \mu\text{m}$ avant traitement à $1,2 \pm 2,6 \mu\text{m}$ après le traitement.

Mais le fait qu'aucune amélioration clinique ne soit notée après le traitement, suggère que la présence des neutrophiles dans l'épiderme des malades, ne joue qu'un rôle secondaire dans la pathogénicité du psoriasis.

BEANI (20) note que le zinc plasmatique reste inchangé chez les patients atteints de psoriasis et suivant une PUVA-thérapie (3 séances/semaine).

	Malades (n=20)		
	J ₀	J ₁₅	J ₃₀
Zinc plasmatique ($\mu\text{moles/l}$)	$11,4 \pm 2,4$	$10,6 \pm 1,8$	$11,6 \pm 3,6$

PARODI (104) a supplémenté avec 400mg/j de sulfate de zinc, un patient alcoolique ayant une cirrhose, et atteint d'un psoriasis. La zincémie passa de 25 à 39 $\mu\text{g/dl}$. Parallèlement, elle nota la disparition progressive de certaines lésions verruqueuses, qui siégeaient sur les plaques de psoriasis. Ces lésions seraient rattachées à une déficience en zinc et une supplémentation peut être envisagée dans ces cas là.

III.2. LE SELENIUM

Le sélénium joue un rôle important au niveau de la peau.

BABU (16), a étudié les effets du sélénium sur les caractéristiques du collagène et sur l'activité de la GSH-Px sur la peau d'écureuils japonais.

La carence en sélénium (régime à 0,1 ppm) diminue le nombre de pontages au niveau du collagène. Ceci est inversé si l'on donne un régime à 2 ppm. Le sélénium contribue à l'aggrégation et à la maturation du collagène.

Les écureuils supplémentés ont une activité de GSH-Px augmentée.

MOLOKHIA (90) a mesuré la concentration en sélénium chez les individus sains.

Dans cet article, il est suggéré que le sélénium a un rôle essentiel dans la kératinisation de la peau.

Des études de statuts ont été effectuées. Nous en relatons quelques unes concernant le psoriasis, l'acné, l'eczéma...

Auteurs	Sujets	Dosages	Commentaires
MICHAELSSON (1984) (86)	22 témoins ♂	Activité GSH-Px μkat/l 323,4±45,9 267,7±37,4 325,0±51,4 282,7±36,6	L'activité de la GSH-Px (mesurée par la diminution de NADPH) est diminuée chez les acnéiques de façon significative
	42 ♂ acnéiques		
	28 témoins ♀		
	17 ♀ acnéiques		
HINKS (1987) (63)	23 patients psoriasiques	pas de chiffres	diminution significative du sélénium plasmatique dans les deux maladies
	24 patients eczéma		
	48 témoins		

<p>FAIRRI (1984) (51)</p>	<p>10 patients psoriasiques 10 témoins</p>	<p>sélénium plasmatique $\mu\text{moles/l}$ $1,09 \pm 0,05$ $1,12 \pm 0,04$</p>	<p>pas de différence significative. il n'y aurait pas de grosses anomalies pharmacocinétiques dans le métabolisme du Sélénium chez les psoriasiques</p>
<p>MICHAELSSON (1989) (87)</p>	<p>37 patients acnéiques 37 témoins</p>	<p>sélénium ($\mu\text{moles/l}$) sang total plasma $1,59 \pm 0,40$ $1,22 \pm 0,21$ $1,80 \pm 0,23$ $1,36 \pm 0,23$</p>	<p>diminution du Sélénium significative (peut être dûe à une redistribution vers d'autres compartiments en réponse au phénomène inflammatoire de l'acné)</p>
<p>MICHAELSSON (1989) (87)</p>	<p>113 patients psoriasiques 104 témoins</p>	<p>sélénium ($\mu\text{moles/l}$) sang total plasma $1,67 \pm 0,04$ $1,17 \pm 0,03$ $1,87 \pm 0,03$ $1,34 \pm 0,02$</p>	<p>- diminution significative du Sélénium - la diminution la plus significative est celle retrouvée chez les femmes à psoriasis étendu - Les patients atteints de rhumatisme psoriasique ont des taux de Sélénium qui ne diffèrent pas de ceux des autres malades</p>
<p>BEANI (1988) (20)</p>	<p>20 psoriasis 30 témoins sains</p>	<p>sélenémie ($\mu\text{moles/l}$) J₀ J₃₀ $0,97 \pm 0,22$ $0,93 \pm 0,22$ $0,97 \pm 0,17$</p>	<p>pas de différence entre la sélenémie des patients et des témoins, aussi bien avant (J₀) qu'après (J₃₀) puvathérapie</p>

Quelques essais de supplémentation ont été effectués, mais les résultats ne sont pas spectaculaires:

MICHAELSSON (86) a traité 29 patients atteints d'acné par 0,2 mg de sélénium et 10 mg de vitamine E par jour. Il note une légère amélioration clinique (surtout chez les patients ayant un acné à pustule et une activité GSH-Px très basse). Après arrêt du traitement l'activité de la GSH-Px retrouve son niveau initial en 6 à 8 semaines, alors qu'elle était augmentée pendant le traitement.

FAIRRISS (52) a testé un traitement avec 600 μ g/j de sélénium et 600 UI de vitamine E, versus placebo, sur des patients (n=60) atteints de dermatite atopique. Il ne trouve pas de différences significatives après 12 semaines de traitement, en ce qui concerne la sévérité de l'eczéma, et la concentration en sélénium dans le sang. (remarques : la séléniémie avant traitement était de 1,36 μ moles/l alors que la normale est entre 1,28 et 2,23 μ moles/l: la supplémentation n'apporte donc rien si la séléniémie avant le traitement est normale).

III.3 LE CUIVRE

Le cuivre intervient au niveau de la peau pour :

- la synthèse de la kératine à partir de la prékératine (oxydation des groupements sulfhydryles),
- le pontage (cross-link) entre les molécules de collagène grâce à la lysyl oxydase (enzyme à cuivre) ,
- la pigmentation de la peau par l'intermédiaire de la tyrosinase.

HINKS (63), a évalué le cuivre plasmatique et leucocytaire chez des patients atteints de psoriasis et d'eczéma.

	PSORIASIS		ECZEMA	
n =	patients	témoins	patients	témoins
cuivre plasmatique $\mu\text{moles/l}$	19,3 \pm 4,2*	17,0 \pm 3,0	21,9 \pm 5,4*	18,7 \pm 4,0
cuivre leucocytaire p moles/10 ⁶ cellules	9,5 \pm 4,2	9,2 \pm 3,2	10,1 \pm 4,2	10,2 \pm 3,2

* p < 0,05

Il y a augmentation non significative du cuivre plasmatique et leucocytaire chez les patients atteints de psoriasis ou d'eczéma.

La supplémentation en cuivre ou son utilisation locale, n'a été étudiée que chez les brûlés. Mais ce n'est pas notre propos ici.

3ème PARTIE :

DOSAGE DE CERTAINS OLIGOELEMENTS

DANS L'EAU THERMALE

D'URIAGE

DOSAGE DE CERTAINS OLIGOELEMENTS DANS L'EAU THERMALE D'URIAGE (Cu, Zn, Fe, Se)

I METHODE UTILISEE

I.1 Principe

La méthode la plus couramment utilisée pour le dosage des oligoéléments, reste la spectrométrie d'absorption atomique. Le principe de base de cette méthode, repose sur le fait que les atomes métalliques excités par chauffage sont capables d'absorber des radiations lumineuses spécifiques de chaque élément (radiations qu'ils sont eux-mêmes capables d'émettre).

Pour chaque atome, la raie la plus généralement utilisée est la raie de résonance, pour laquelle la probabilité d'absorption est la plus grande. Si il existe des interférences, il peut être préférable d'utiliser d'autres raies, mais à condition qu'elles soient "absorbables par les atomes au niveau fondamental d'énergie"(31).

L'échantillon à doser sera porté à l'état de "vapeur atomique" grâce, soit à un système de flamme, soit à un système "comportant un four graphite chauffé par effet Joule, dans lequel la solution à doser est introduite en microquantité" (12).

Pour effectuer nos mesures, nous avons utilisé un système à four graphite.

I.2 Matériel utilisé

* Les fours utilisés pour nos mesures ont été :

- un tube pyrolytique pour le dosage du fer,
- un tube standard pour les dosages du cuivre et du zinc,
- un tube avec plateforme pour le dosage du sélénium.

* Pour le fer, le zinc, et le cuivre nous avons effectué une calibration externe (gamme dans l'eau désionisée). La gamme comprenait les concentrations suivantes:

0-0,5-1-2-5 $\mu\text{g}\%$ de l'élément à doser

* Pour le sélénium, il y a eu une dilution préalable dans l'eau, au demi. La calibration est effectuée par la méthode des ajouts dosés. Les ajouts étaient de: 0-30-60-120 $\mu\text{g/l}$ en sélénium, ou passés pur par rapport à la même gamme étalon dont les points étaient de mêmes concentrations.

* Les sources utilisées pour les dosages du cuivre, zinc et fer étaient des cathodes creuses monoéléments. L'appareil de mesure, un spectromètre Perkin Elmer 560, était équipé d'un four HGA 500.

Le distributeur d'échantillons (AS 40) injectait $10\mu\text{l}$ de solution.

Pour le sélénium, la source utilisée était une lampe sans électrode. Le spectromètre Perkin Elmer 5100 était équipé d'un four HGA 600. Le distributeur d'échantillon (AS 60) injectait $10\mu\text{l}$ de solution à doser plus $5\mu\text{l}$ d'une solution de nickel à 2g/l (modificateur de matrice).

	Fer	Zinc	Cuivre	Sélénium
four	pyrolytique	graphite	graphite	tube avec plateforme
calibration	externe	externe	externe	ajouts dosés ou externe
gamme ($\mu\text{g}\%$)	0-0.5-1-2-5	0-0.5-1-2-5	0-0.5-1-2-5	0-30-60-120 $\mu\text{g/l}$
four	HGA 500	HGA 500	HGA 500	HGA 600
appareil	PE 560	PE 560	PE 560	PE 5100
distributeur d'échantillon	AS 40	AS 40	AS 40	AS 60
volume injecté	$10\mu\text{l}$	$10\mu\text{l}$	$10\mu\text{l}$	$10\mu\text{l} + 5\mu\text{l}$ d'une solution à 2g/l de Ni
correction de fond	néant	néant	néant	Zeeman
source	cathode creuse	cathode creuse	cathode creuse	EDL

I.3 Programmes thermiques utilisés

Le but de la programmation thermique est de porter le métal à l'état de vapeur atomique. Elle se compose de trois cycles :

- la désolvation,
- la décomposition thermique,
- l'atomisation.

Chaque cycle est défini par une température, une rampe (=vitesse de montée en température) et une durée .

La désolvation permet l'élimination du solvant (=séchage).

La décomposition thermique permet l'élimination des "fumées" et des vapeurs moléculaires absorbantes, et de minéraliser les substances organiques présentes dans l'échantillon (=minéralisation).

L'atomisation est une étape pendant laquelle l'élément à doser se volatilise de façon la plus sélective possible.

*Programme thermique pour le fer:

	t° en degrés C	Rampe en s	Durée en s	débit gaz ml/min
séchage P₁	100	1	15	300
P₂	120	25	1	300
minéralisation	1000	1	20	300
atomisation	2800	3	4	50

* Programme thermique pour le cuivre

	t° en degrés C	Rampe en s	durée en s	débit gaz en ml/min
séchage	100	1	50	300
minéralisation	900	6	30	300
atomisation	2600	0	8	10

* Programme thermique pour le zinc

	t° en degrés C	Rampe en s	durée en s	débit gaz en ml/min
séchage	100	1	50	300
minéralisation	700	1	20	300
atomisation	2200	1	6	300

* Programme thermique pour le sélénium

	t° en degrés C	Rampe en s	durée en s	débit gaz en ml/min
séchage P₁	100	30	15	300
P₂	450	10	20	300
minéralisation	1200	10	30	300
atomisation	2100	0	3	0

II PRELEVEMENTS

Nous avons effectué plusieurs prélèvements de l'eau thermale d'Uriage. Ces prélèvements ont été effectués au niveau de la station thermale (à la "buvette").

L'eau a été recueillie dans des tubes "falcon" stériles. Elle a été acidifiée avec de l'HCl concentré, en quantité suffisante pour obtenir un pH égal à 1.

III RESULTATS

µg/l µmoles/l

Date du prélèvement	zinc	cuivre	fer	sélénium
3.10.1991	27 0,41	14 0,22	interférences	*
16.10.1991	14 0,21	11 0,17	30 0,537	*
26.11.1991 (13 h)	22 0,33	4,55 0,072	7,5 0,134	*
26.11.1991 (18 h)	19 0,29	4,6 0,072	14,4 0,258	*
27.11.1991 (8 h)	19 0,29	4,9 0,077	4,6 0,082	*
27.11.1991 (16 h)	20 0,31	4,5 0,071	3 0,054	*
28.11.1991 (8 h)	16,5 0,25	4,3 0,068	7,6 0,136	*
28.11.1991 (16 h)	19 0,29	5,0 0,079	3,8 0,068	*
moyenne ± ecart type	19,56±0,81 0,299±0,012	6,60±1,36 0,104±0,021	10,13±2,78 0,181±0,050	*

* inférieur à la limite de détection

IV COMPARAISON AVEC LES DOSAGES ANTERIEURS

ROCHAT et Coll. (116) ont mesuré en 1972, par absorption atomique (spectométrie de flamme) les concentrations en cuivre, zinc et fer dans l'eau d'Uriage. Les échantillons étaient prélevés au griffon, ou sur des ampoules autrefois commercialisées.

µg/l	Zinc	Cuivre	Fer
ROCHAT (116)	125	12	48
nos résultats	19,56±0,81	6,60±1,36	10,13±2,78

Commentaires :

L'étude antérieure a donné des résultats de dosages plus importants que les notres. Nous pouvons expliquer ceci par le fait que la méthode employée nécessitait une extraction par la méthylisobutylcétone après complexation par la pyrrolidine dithiocarbamate.

De ce fait, le risque d'apporter des impuretés à partir des réactifs, peut expliquer ces résultats par excès. De plus, il existe des interférences.

Notre méthode semble plus sensible (meilleure sélectivité).

CONCLUSION

CONCLUSION

Les indications de la cure thermale d'Uriage (rhumatologiques, dermatologiques et oto-rhino-laryngologiques), font de cette station, une station complète.

L'eau thermale d'Uriage, utilisée depuis l'Antiquité, possède des propriétés bénéfiques à la santé, liées à la présence de soufre. Mais cet élément, à lui seul, ne peut expliquer l'ensemble de ces propriétés. Les dosages en oligoéléments réalisés dans cette étude, montrent que l'eau contient également du cuivre, du zinc, du fer, et du sélénium (dont la teneur est inférieure à la limite de détection de la méthode utilisée).

L'activité pharmacologique de l'eau est due à la présence de soufre et de barégine..., mais aussi d'oligoéléments (bien que les teneurs soient faibles). En effet, nous avons vu que les travaux réalisés sur les liens entre les oligoéléments et les maladies rhumatismales (PR...) ou les affections dermatologiques (psoriasis,eczéma...) sont nombreuses et riches d'enseignement. Sur ce point, il reste néanmoins des zones d'ombre. Mais cette voie permettra peut-être de cerner plus précisément, l'activité pharmacologique de l'eau d'Uriage.

Les techniques de cure, de plus en plus sophistiquées, permettent de profiter au maximum des propriétés de l'eau.

Cependant, il est à déplorer qu'aucune étude réelle, n'ait été réalisée à Uriage, en ce qui concerne les résultats des cures ; il serait intéressant de mettre en place une étude (en double aveugle) évaluant l'efficacité de cette cure (en ce qui concerne les injections, par exemple), et malgré les problèmes éthiques.

Il est temps que le thermalisme quitte "l'empirisme" actuel pour devenir une réelle thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- AASETH J., MUNTHE E., FORRE O., STEITENES E. ; Trace elements in serum and urine of patients with rheumatoid arthritis ; Scand.J. Rheumatol., 1978, 7, 237-240.
- 2- AASETH J., THOMASSEN Y., ALEXANDER J., MUNTHE E., ; Decreased serum selenium in rheumatoid arthritis and in alcoholic cirrhosis ; In : Avi (Ed): SPALLOHOZ J.E. : selenium in biology and medicine USA ; 1981 ; pp: 418-421.
- 3- ABELLA A., CLERC D., CHALAS J., BARET A., LELUC R., LINDENBAUM A ; Concentration en S.OD. (Cu et Mn), catalase et glutathion peroxydase dans les hématies, les plaquettes et le plasma de sujets atteints de Polyarthrite Rhumatoïde ; Ann. Biol. Clin., 1987, 45, pp: 152-155.
- 4- ALASTAIR C. K., RODNEY G. BESSANT, PETER M.G. REYNOLDS. ; Effect of oral zinc sulfate and penicillamine on zinc metabolism in patients with rheumatoid arthritis ; The Journal of rheumatology 7 : 5, 1980, pp 639-644.
- 5- ALCAIX D., KOEGER A.C., ARNAUD J., CAMUS J.P. ; Silice et collagenoses: 12 observations et revue de la littérature; Sem. Hop. Paris 1989, 65 année, n°4, pp: 133-143.
- 6- ALEGRE C., BARO J., OBACH J. ; Zinc and rheumatic disease (letters) ; Arthritis and Rheumatism ; 1984 ; 27 ; pp: 1073-1074.
- 7- AMBANELLI M.D. ; Changes in serum and urinary zinc induced by asa and indomethacin ; Scand. J. Rheumatol. , 1982, 11 , 2, pp: 63-64.
- 8- AMBLARD P. ; Intérêt du gluconate de zinc dans le Traitement des acnés inflammatoires, Amphis du Medec. 1987 ; Medecine générale.
- 9- AMBRUSO D.R., JOHNSTON R.B. ; Lactoferrin enhances hydroxyl radical production by human neutrophils, neutrophil particulate fractions, and enzymatic generating system ; J. clin. Invest. vol 67, February 1981, pp: 352-360.

- 10- ARNAUD J., ZAGALA A., IMBAULT-HUAT V., FAVIER A., PHELIP X. ;
Selenium and the trace elements in patients with rheumatoid arthritis. In : Selenium in
medecine and biology ;
NEVE J., FAVIER A., (Eds), W de Gruyter, Berlin, 1989, pp: 247-250.
- 11- ARNAUD J., ZAGALA A., FOUILLET G., FAVIER A., PHELIP X. ;
determination des concentrations de zinc sérique, érythrocytaire et leucocytaire au
cours de la polyarthrite chronique évolutive ; In: le zinc, en medecine et biologie,
FAVIER A., ARNAUD J., FAURE H., (Eds). Editions medicales internationales,
Paris, 1987, pp: 243-247.
- 12- ARNAUD J., CHAPPUIS P., ZAWISLAK R., JAUDON M.C., BELLANGER J. ;
Mise au point d'un dosage d'élément trace par absorption atomique electrothermique ;
Ann. Biol. Clin., 1989, 47, pp: 583-595.
- 13- ARUOMA I., HALLIWEL B. ; Superoxide-dependent and ascorbate-dependent
formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presents of iron ;
Biochem. J., 1987, 241, pp : 273-278.
- 14- AZZI A. ; Mitochondria : the utilization of oxygen for cell life ;
Experientia, 1984, 40, pp : 901-906.
- 15- AZZIZ E.S., KLESIUS P.H., FRANDBSEN J.C. ; Effect of selenium on
polymorphonuclear leukocyte function in goats ;
Am. J. Vet. Res., 1984, 45, 1715.
- 16- BABU M., BAI P., NARAYANASWAMI V., LALITHA K., THOMAS J.K. ;
Selenium mediated biochemical changes in japanese quails ; Biol. Trace Element
Research vol. 10 ; The humana press Inc. 1986, pp : 317-325.
- 17- BALDWIN D.A., JENNY E.R., AISEN P., ; The effect of human serum transferrin
and milk lactoferrin on hydroxyl radical formation from superoxide and hydrogen
peroxide ; The Journal of Biological Chemistry, vol. 259, n° 21, nov., 1984,
pp : 13391-13394.

- 18- BALOGH Z., EL-GHOBAREY A.F., FELL G.S., BROWN D.H., DUNLOP J., DICK W.C. ; Plasma zinc and its relationship to clinical symptoms and drug treatment in rheumatoid arthritis ; *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1980, 39, pp : 329-332.
- 19- BANFORD J.C., BROWN D.H., HAZELTON R.A., MC NEIL C.J., STURROCK R.D., SMITH W.E.; Serum copper and erythrocyte superoxide distumase in rhumatoid arthritis ; *Ann. Rheum. Dis.*, 1982, 41, pp : 458-462.
- 20- BEANI J.C., RICHARD M.J., BERTHOD F., ARNAUD J., AMBLARD P., FAVIER A. ; Effects of 8 methoxypsoralen plus UVA radiation (PUVA) on glutathione peroxydase and lipid peroxide serum levels in psoriasis patients ; hopital A. MICHALLON 38000 GRENOBLE (non publié).
- 21- BERNARD F. FELDMAN ; Anemia of inflammatory Disease in the dog : measurement of hepatic SOD, hepatic nonheme Iron, Copper, Zinc, Cp and serum Iron, copper and zinc. ; *Am. J. Vet. Res.* 1981, vol 42 ,n°7, pp : 1114-1117.
- 22- BIBOW K., SALBU B., STRAND K.M., MUNTHE E. ; Influence of D-Penicillamine on trace element excretion ; *Acta. Pharmacol. Toxicol. (Copenh)* ; 1986, 59 (Suppl 7), pp : 374-377.
- 23- BING F.C., SAURWEIN E.M., MEYERS V.C. ; Hemoglobin production and iron and copper metabolism with milk and low copper content ; *J. Biol. Chem.* ; 1934, 105, pp : 343-354.
- 24- BLAKE D.R., HALL N.D., BACON P.A., DIEPPE P.A., HALLIWELL B., GUTTERIDGE J.M.C. ; *Lancet*, 1981, 2, p : 1142.
- 25- BLAKE D., BACON P.A. ; Iron and rheumatoid disease ; *Lancet*, 1982, 1, n° 8272, p : 623.
- 26- BLAKE D.R., BACON P.A. ; Synovial fluid ferritin in rheumatoid arthritis : an index or cause of inflammation ; *Br. Med. J.* ; 1981, 282, p : 189.

- 27- BRONTA Y.L., BRAGT C., MUUS P. ; Hepatic adaptation process during inflammatory conditions : role of trace elements, lipid peroxydation and ceruloplasmin. In: inflammatory diseases and copper , Human Press (Ed) JRJ SORESEN , pp : 243-253.
- 28- BUNEAUX F., BUNEAUX J.J., FABIANI P., GALMICHE P. ; Zinc et enzymes dans le liquide synovial et dans le sang au cours de rhumatismes divers ; Revue du Rhumatisme ; 1978, 45, (12), pp : 699-701.
- 29- CARLISLE E.M. ; Silicon as an essential trace element in animal nutrition. In : Silicon biochemistry Ciba Foundation symposium, vol 121, pp : 123-139.
- 30- CHANDRA R.K.; Trace elements regulation of immunity and infection ; Journal of the American College of Nutrition, 1985, 4, pp : 5-16.
- 31- CHAPPUIS P. (coordonateur) ; Les Oligoéléments en medecine et biologie, Ed LAVOISIER Tec. et doc., 1991.
- 32- CIMMINO M.A., MAZZUCOTELLI A., ROVETTA G., BIANCHI G., CUTOLO M. ; The controversy over zinc sulfate efficacy in rheumatoid arthritis (Letter) ; Scand. J. Rheumatol, 1984, 13, pp : 191-192.
- 33- CIMMINO M.A., PANE L., CUTOLO M., VALENTE T., ROVIDA S. ; Zinc concentrations in rheumatoid and psoriasis arthritis; Scand. J. Rheumatology , 1986, 15, pp : 403-406.
- 34- CLEMMENSEN O.J., SIGGARD-ANDERSEN J., WORM A.M. ; Psoriasis treated with oral zinc sulfate ; Br. J. Dermatol., 1980, 103 : pp : 411-415.
- 35- COHEN N.L., KEEN C.L., LÖNNERDAL B., HURLEY L.S. ; Effects of varying iron on the expression of copper deficiency in the growing rat ; Anemia, ferroxidase I and II, tissue trace elements, Ascorbic acid and xanthine deshydrogenase ; J. Nutr., 1985, 115, pp : 633-649.

- 36- CONFORTI A., FRANCO L., MILANINO R., VELO G.P. ; Copper and ceruloplasmin concentrations during the acute inflammatory process in the rat ; Agents and Actions , 1982, vol 12, 3, pp : 303-307.
- 37- CONFORTI A., FRANCO L., MENGALÉ G., MILANINO R., PIEMONTE G., VELO G.P. ; Serum copper and ceruloplasmin levels in rheumatoid arthritis and degenerative Joint Disease and their Pharmacological implications ; Pharmacological Research Communications, 1983, vol 15, n°9, pp : 859-867.
- 38- CONFORTI A., FRANCO L., MILANINO R., TOTORIZZO A., VELO G.P. ; Copper metabolism during acute inflammation : studies on liver and serum copper concentrations in normal and inflamed rats ; Br. J. Pharmac., 1983, 79, pp : 45-52.
- 39- COUSINS R.J. ; Hormonal regulation of zinc metabolism in liver cells.
In : MILLS C.F., BREMMER J., CHESTER J.K. (Eds) ; Trace element in man and animals,TEMA 5 ; 1985, pp : 384-390.
- 40- CUTOLO M., ROVIDA S., SAMANTA E. and ACCARDO S. ; Effect of drugs on serum copper and its correlation with other humoral factors in rheumatoid arthritis. In: Inflammation : Mechanisms and treatments, 4th international meeting 1980 ; WILLOUGHBY D.A., GIROUD J.P., LANCASTER M.T.P. (Eds.), 1981.
- 41- CUTOLO M., ROVIDA S., SAMANTA E., ACCARDO S. ; Inflammation : mecanism and treatments. In WILLOUGHBY D.A., GIROUD J.P., (Eds), LANCASTER MTP ; 1981, pp : 451-456.
- 42- CUTOLO M., ACCARDO S., CIMMINO M.A., ROVETTA G., BIANCHI G., BIANCHI V. ; Hypocupremia- related hypochromic anemia during D-penicillamine treatment; Arthritis. Rheum., 1982, 25, pp : 119-120.
- 43- DARDENNE M., LEFRANCIER P., BACH J.F. ; Le rôle du zinc dans le fonctionnement du système immunitaire. In : le zinc en medecine et biologie ; FAVIER A., ARNAUD J., FAURE H.(Eds) ; Editions médicales internationales, Paris, pp : 70-76.

- 44- DAVIS P. ; Penicillamine metal chelates and their possible importance in rheumatoid arthritis ; *Clin. Invest. Med.*, 1984, 7, pp : 41-44.
- 45- DAWZYNSKI H., WINNEFELD K., TANNER E., TENNEKEIT E. ; Influence of gold salts on the content of trace elements in serum of patients with rheumatoid arthritis under sanocrysin treatment ; *Arch. Toxicol. (suppl)*, 1980, 4, pp : 483-84.
- 46- DAZY J., ROCHAT J., OLIVE P. ; Nouvelles données géochimiques et isotopiques sur les eaux thermales d'Uriage les Bains ; (Congrès national des sociétés savantes, 105, CAEN) ; *Sciences de la terre*, 1980, fasc. 2, pp : 111-122.
- 47- DENKO C.W., PETRICEVIC M., WHITEHOUSE M.W. ; Inflammation in relation to dietary intake of zinc and copper ; *Int. J. Tiss. Reac.*, 1980, 111 (2), pp: 73-76.
- 48- DORVAULT F. ; *L'officine* ; XXIIème édition ; édition Vigot, Paris.
- 49- DUSSERT-GIRARD G. ; *Histoire des thermes d'Uriage* ; Thèse pharmacie Grenoble I, 1982.
- 50- ENGLER R. ; Protéines de la réaction inflammatoire : fonctions régulatrices ; *Ann. Biol. Clin.*, 1988, 46, pp : 336-342.
- 51- FAIRRISS G.M., PERKINS P.J., LAWSON A.D., BLAKE G.M. ; The pharmacokinetics of selenium in psoriasis and atopic dermatitis ; *Acta Derm. Venereol.*, 1988, 68, pp: 434-436.
- 52- FAIRRISS G.M., PERKINS P.J., LLOYD B., HINKS L., CLAYTON B.E. ; The effect on atopic dermatitis of supplementation with selenium and vitamine E ; *Acta Derm. Venereol.*, 1989, 69, pp : 359-362.
- 53- FERNANDEZ-MADRID P., PRASAD A.S., OBERLEAS D. ; Zinc in collagen metabolism. In : Trace element in human health and disease , 1. zinc and copper, PRASAD A.S., OBERLEAS D.(Eds), Academic Press, New-York, 1 : pp 257-67.

- 54- FORESTIER J., CERTONCINY A. ; Le traitement des rhumatismes chroniques par des sels organiques de cuivre ; Presse medicale, 1946, 54, pp : 884-885.
- 55- FORMAN H.J., FRIDOVICH I. ; On the stability of bovine superoxide dismutase ; The Journal of biological chemistry, 1973, vol 248, 8, pp : 2645-2649.
- 56- FREEMAN M.A.R., MEACHIN G. ; Ageing, degeneration and remodelling of articular cartilage. In : adult articular cartilage, vol.1, OXFORD 1973, PITMAN Edition, pp: 287-329.
- 57- FRIEDEN E. ; Caeruloplasmin : a multi-functional metalloprotein of vertebrate plasma ; Ciba foundation symposium 1979 ; Excerpta Med., 1980, pp : 93-124.
- 58- GERBER D.A. ; Possible role of a copper complex in the pathogenesis of rheumatoid arthritis ; Agents Action, 1981, 8 (suppl), pp : 165-184.
- 59- GIORDANO N., FIERAVANTI A., SANCASCIANI S., MARCOLONGO R., BORGHI C. ; Increased storage of iron and anemia in rheumatoid arthritis : usefulness of desferrioxanine ; Br. Med. J., 1984, 289, pp : 961-962.
- 60- GUTTERIDGE J.M.C., PATERSON S.K., SEGAL A.W., HALLIWELL B. ; Inhibition of lipid peroxidation by iron-binding protein lactoferrin ; Biochem. J., 1981, 199, pp : 259-261.
- 61- HARTMANN H.J., GARTNER A., WESER U. ; Copper dependent control of the enzymic and phagocyte induced degradation of some biopolymers, a possible link to systemic inflammation ; Clinica Chimica Acta., 1985, 152, pp : 95-103.
- 62- HENSELER T. ; J. Am. Acad. Dermatol., 1985, 13, 450-
- 63- HINKS L., YOUNG S., CLAYTON B. ; Trace element status in eczema and psoriasis ; Clinical and Experimental Dermatology, 1987, 12, pp : 93-97.
- 64- HSU J.M. ; Zinc as related to cystine metabolism. In : trace elements in human health and disease., 1. Zinc and copper. PRASAD A.S., OBERLEAS D. (Eds). Academic Press, New-York, 1 : pp : 295-309.

- 65- JACKA T., BERNARD C.C.A., SINGER G. ; Copper salicylate as an anti-inflammatory and analgesic agent in arthritic rats ; *Life Sciences*, 1983, vol 32 pp : 1023-1030.
- 66- JAYSON M.I.V., DAVIS P., WHICHER J.T., WALTERS G. ; Serum copper and caeruloplasmin in ankylosing spondylitis systemic sclerosis and morphea ; *Ann. Rheum. Dis.*, 1976, 35, pp: 443-445.
- 67- JEPSEN L.V., PEDERSEN K.H. ; Changes in zinc and zinc dependent enzymes in rheumatoid patients during penicillamine treatment ; *Scand. J. Rheumatol.*, 1984, 13, pp : 282-288.
- 68- JOB C., MENKES C.J. ; Oligoéléments en rhumatologie ; *Gazette Médicale de France*, 87, 18, 1980, pp : 2275-2278.
- 69- KAPLAN G., PRIER A., VINCENEUX P. ; *Rhumatologie pour le praticien* ; Edition SIMEP Paris 1990.
- 70- KLOCKARS M., KOSKELA R.S., JARVINEN E., KOLARI P.J., ROSSI A. ; Silica exposure and rheumatoid arthritis : a follow up study of granite workers ; *Br. Med. J.*, 1987, 294, pp : 997-1000.
- 71- KNUDSEN L., WEISMANN K. ; Taste dysfunction and changes in zinc and copper metabolism during penicillamine therapy for generalized scleroderma ; *Acta Med. Scand.* , 1978, 204, pp: 75-79.
- 72- KOEGER A.C., ALCAIX D., GUTMANN L., ROZENBERG S., ARNAUD J., CAMUS J.P. ; Silice , silicones et connectivites ; *Revue du rhumatisme*, 1991, 58 (2) , pp : 113-120.
- 73- KOUKAY N., LAPORTE F., FAVIER A. ; Zinc et radicaux libres. *In* : *Le zinc en médecine et biologie*; FAVIER A., ARNAUD J., FAURE H. (Eds) , Editions médicales internationales, Paris, 1987.
- 74- LARAT M.J. ; *Bulletin de l'Académie de Médecine*, Tome XLIII, 1925, 15, pp : 397-403.

- 75- LEDERER J.; Le zinc en pathologie et en biologie; Edition MALOINE, Paris, 1985.
- 76- LEDERER J. ; Le cuivre, un oligo-élément essentiel, trop méconnu ; Cah. Nutr. Diet. ; 24 : 6, 1989, pp : 445-452.
- 77- LEGENT F., NARCY P., FLEURY P., BEAUVILLAIN C. ; Manuel Pratique d'O.R.L. 3ème édition ; Ed MASSON 1990.
- 78- LEIBOVICI V., STATTER M., WEINRAUCH L., TZFONI E., MATZENER Y. ; Effect of zinc therapy on neutrophil chemotaxis in psoriasis ; Isr. J. Med. Sci. ; 1990, 26, 6, pp : 306-309.
- 79- LEMAIRE V. ; Polyarthrite rhumatoïde: criteres de diagnostic et appréciation de la gravité ; Le concours médical ; 110, 25, pp : 2143-2147.
- 80- LEUNG R.S.C., TURNBULL A.J., TAYLOR J.A., RUSSEL-JONES R., THOMSON R.P.H. ; Neutrophil zinc levels in psoriasis and seborrhoeic dermatitis ; British J. of Dermatology ; 1990, 123, pp : 319-323.
- 81- LLORCA G., LE JEUNE E., DAUDENS C., BIENVENU F. ; Le zinc plasmatique et urinaire dans la polyarthrite rhumatoïde ; Path. Biol. ; 1981, 29, pp : 73-76.
- 82- MARANO G., FISCHIONI P., GRAZIANO C., IANNONE M., MORISI G. ; Increased serum selenium levels in patients under corticosteroid treatment ; Pharmacology and Toxicology ; 1990, 67, pp : 120-122.
- 83- MATTINGLY P.C. and MOWAT A.G. ; Zinc sulfate in rheumatoid arthritis ; Annals of the Rheumatic Diseases ; 1982, 41, pp : 456-457.
- 84- MENARD H.A., BAMETTE M., LAMOUREUX G., ST PIERRE C., LECOMTE R., PARADIS P., MONARO S. ; Zinc cuivre et groupements hydrosulfurés sériques dans l'ostéoarthritis et l'arthrite rhumatoïde ; L'Union Médicale du Canada ; Tome 109, septembre 1980 , pp : 1286-1288.
- 85- MENKES C.J. , JOB C., BUNEAUX F., DELBARRE F. ; Traitement de la P.R. par le sulfate de zinc ; Revue du Rhumatisme ; 1981, 48 (3), pp : 223-227.

- 86- MICHAËLSSON G., EDWVIST E., Erythrocyte Glutathione Peroxidase activity in acne vulgaris and the effect of selenium and vitamine E treatment ; Acta. Derm. Venereol. ; 1984, 64 : pp : 9-14.
- 87- MICHAËLSON G., BERNE B., CARLMARK B., STRAND A. ; Selenium in whole blond and plasma is decreased in Patients with moderate and severe Psoriasis ; Acta. Derm. Venereol. ; 1989, 69 : pp : 29-34.
- 88- MICHAËLSSON G., LJUNGHALL K. ; Patients with dermatitis herpetiformis, acne, psoriasis and Darier's disease have low épidermal zinc concentrations ; Acta. Derm. Venereol. (Stockh) ; 1990, 70, pp : 304-308.
- 89- MILANINO R., CONFORTI A., FRACASSO M.E., FRANCO L., LEONE R., PASSARELLA E., TARTER G., VELO G.P. ; Concerning the role of endogenous copper in the Acute inflammatory process ; Agents and Actions ; Vol 9, 5/6 (1979) ; Birkhäuser Verlag., BASEL.
- 90- MOLOKHIA A., PORTNOY B., DYER A. ; Neutron activation analysis of trace element in skin: selenium in normal skin ; British Journal of Dermatology , 1979, 101, pp : 567-572.
- 91- MORGENSTERN H., MACHTEY I. ; Serum zinc and copper levels in rheumatoid arthritis ; Arthritis Rheum. ; 1983, 26, pp : 933-934.
- 92- MOTOHASHI N., MORI I. ; Superoxide-dependent formation of hydroxyl radical catalysed by transferrin ; FEBS LETTERS ; Vol 157, number 1, pp : 197-199.
- 93- MÖTTÖNEN T., HANNONEN P., SEPPALA O., ALFTHAN G., OKA M. ; Glutathione and selenium in rheumatoid arthritis ; Clin. Rheumatol. ; 1984, 3, pp : 195-200.
- 94- MUNTHE E., AASETH J. ; Treatment of rheumatoid arthritis with selenium and vitamin E ; Scand J., Rheumatol. ; 1984, 53 ; pp : 103-106.

- 95- MUNTHE E., GULDAL G., JELLUM E.; Increased intracellular glutathione during penicillamine treatment for rheumatoid arthritis ; Lancet ; 1979, 8152, p : 1126.
- 96- NEVE J., PERETZ A. ; Importance nutritionnelle et physiopathologique du zinc chez l'homme ; J. Pharm. Belg. ; 1988, 43 : pp : 466-477.
- 97- NEVE J., FAVIER A. ; Selenium in medicine and biology ; Eds W. de Gruyter Berlin, NEW-YORK ; 1989.
- 98- NEVE J., PERETZ A., VERTONGEN F., FONTAINE J., FAMAIEY J.P., MOLLE L. ; Variation du zinc dans les maladies rhumatismales ; In : le zinc in medicine and biology ,FAVIER A., ARNAUD J., FAURE H. (Eds),Editions médicales internationales, Paris, 1987.
- 99- OLESKE J.M., BOGDEN J.D., GARCIA R., DELA CRUZ A., COOPER R., MINNEFOR A.B. ; Plasma zinc and copper in primary and secondary immunodeficiency disorders ; Biol. Trace Elements Research. ; 1983, 5, pp : 189-194.
- 100- ORIENTE P., SCARPA R., CUTOLO M., RICCIO A., PUCINO A., POSTIGLIONE L. ; Serum copper and caeruloplasmin are higher in seropositive than seronegative rheumatoid arthritis ; Eur. J. Rhem. Inflamm., 1983, 6, pp : 163-167.
- 101- OZAKI M., KAWABATA T., AWAI M. ; Iron release from haemosiderin and production of iron-catalysed hydroxyl radicals in vitro ; Biochem. J.,1988, 250, pp : 589-595.
- 102- PANDEY S.P., BHATTACHARYA S.K., SHYAM SUNDAR ; Zinc in rheumatoid arthritis ; Indian J. Med. Res., June 1985, pp : 618-620.
- 103- PARHAM M.J. ; Clinical potential of Ebselen°. Free radical in medicine; Current status of anti oxydant therapy ; Paris, 9-10 décembre 1988.

- 104- PARODI A., PRIANO L., REBORA A. ; Chronic zinc deficiency in a patient with psoriasis and alcoholic liver cirrhosis ; *Int. J. Dermatol.*, 1991, 30, 1, pp : 45-47.
- 105- PERETZ A., NEVE J., FAMAHEY J.P., MOLLE L. : Oligoéléments essentiels et affections rhumatismales (synthèses et mises au point) ; *J. Pharm. Belg.* ; 1987, 42, 6, pp : 395-403.
- 106- PERETZ A., NEVE J., FONTAINE J.F., VERTONGEN F., FAMAHEY J.P. ; Effects of corticosteroid treatment on selenium status in man and animal ; *In: Selenium in medicine and Biology*, NEVE J. ,FAVIER A. (Eds),W. de Gruyter, Berlin, 1989, pp : 93-96.
- 107- PERETZ A., Selenium in inflammation and immunity *in* selenium in medicine and biology , NEVE J., FAVIER A.(Eds), Walter de Gruyter , Berlin, 1989, pp : 235-250.
- 108- PERETZ A.; Oligoéléments et maladies rhumatismales; thèse publiée
- 109- PLANTIN L.O., STANDBERG P.O., Whole blood concentration of copper and zinc in rheumatoid arthritis studied by activation analysis ; *Acta. Rheumato. Scand.* ; 1965, 11, pp : 30-34.
- 110- RAFTER G.W. ; Rheumatoid arthritis : a disturbance in copper homeostasis ; *Med. hypotheses* ; 1987, 22, pp ; 245-249.
- 111- RAMPON C. ; Traitement du rhumatisme psoriasique par un dérivé rétinolique : l'étrétinate. Essai préliminaire ouvert sur 12 malades revus à 6 mois ; *Revue du Rhumatisme* ; 1985, 52, pp : 127-131.
- 112- JOHANNES J.RASKER, KARDAUN S.H.; Lack of beneficial effect of zinc sulfate in rheumatoid arthritis ; *Scand. J. Rheumatology*, 1982, 11, pp : 168-170.
- 113- RIORDAN J.F, VALLEC B.L. ; Structure and function of zinc metalloenzymes *In* : trace elements in human health and disease,1- zinc and copper; PRASAD A.S., ORBELEAS D. (Eds). Academic Press, NEW-YORK, 1976, 1, pp: 227-256.

- 114- ROBERTS N.A., ROBINSON P.A., Copper chelates of antirheumatic and antiinflammatory agents : their superoxyde-dismutase like activity and stability, Br. J. Rheumatol. 1985, 24, pp : 126-136.
- 115- ROCHAT J., DEMENGE P., COEUR A. ; Etude de l'antagonisme "eau d'Uriage-Histamine" ; Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon ; 1972, 16 (3), pp : 83-96.
- 116- ROCHAT J., ALARY J., CALOP J. ; Contrôle par absorption atomique de la teneur en certains cations et oligoéléments de l'eau d'Uriage ; Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon ; 1972, 16, (3), pp : 97-104.
- 117- ROMETTE J., Di CONSTANZO-DUFETEL J., CHARREL M. ; Le syndrome inflammatoire et les modifications des protéines plasmatiques ; Path. Biol. ; 1986, 34, n°9, pp : 1006-1012.
- 118- ROSSARO L., STURNIOLO G.C., MARTIN A., GURRIERI G., MASTOPAULO G., GURRIERI P.F. ; Livelli plasmatici ed eliminazione urinaria di rame e di zinco nell'arthritis reumatoide ; 1982, Universita Padova, Istituto di clinica medica (Non publié).
- 119- ROUX H., BONNEFOY, CUDRUZ M. ; La D-pénicillamine en rhumatologie ; Med. et Hyg. ,1978, 36, pp: 4209-4217.
- 120- RUCKER R.B., MURRAY J. ; Cross- linking amino-acids in collagen and elastin ; Am. J. Clin. Nutr. ; 1978, 31, pp : 1221-1236.
- 121- RYCKEWAERT A. ; Rhumatologie Pathologie osseuse et articulaire ; Medecine Sciences ; Flammarion 1989.
- 122- SAÏTO M., MOREHOUSE L.A., AUST S.D. ; Transferrin-dependent lipid peroxidation ; Journal of free radicals in Biology and medecine ,1986,2 , pp : 99-105.
- 123- SANTENOISE D., GRANDPIERRE R., ROBERT M. ; Etude de l'action antihistaminique de l'eau d'Uriage ; Presse Thermale et Climatique, 1964, 101, pp : 121-123.

- 124- SAURAT J.H., GROSSHANS E., LAUGIER P., LACHAPELLE J.M. ;
Dermatologie et vénéréologie ; 2ème édition, Ed MASSON, 1990.
- 125- SCEVOLA M., STURNIOLO G.C., MARTIN A., GURRIERI G., ROSSARO L.,
D'INCA R. ; Effeto a breve termine della D-penicillamina sui livelli plasmatici e
sull'eliminazione urinaria di rame e di zinco nell'artrite reumatoide ; Istituto di
Clinica Medica Università di Padova.(non publié)
- 126- SCUDDER P.R., Mc MURRAY W., WHITE A.G., DORMANDY T.L. ;
Synovial fluid copper and related variables in rheumatoid and degenerative
arthritis ; Annals of the Rheumatic Diseases ; 1978, 37, pp : 71-72.
- 127- SHARMA R.P ; Metabolism of intracellular zinc and copper following single
and repeated injection of gold sodium thiomalate ; Agents Actions 1983, 13,
pp : 380-388.
- 128- SIMKIN A.P. ; Oral zinc sulfate in rheumatoid arthritis, Lancet , 1976 , Sept. ,
pp : 539-542.
- 129- SIMONOFF M. et G. ; Le sélénium et la vie; Eds MASSON 1991.
- 130- SORENSON J.R.J., KISHORE V. ; Antirheumatic activity of copper complexes ;
Traces elements in medicine , 1984, vol 1, n°3, pp : 93-102.
- 131- STROMBERG AGREEN M.S. ; Topical zinc oxide treatment improves arterial
and venous leg ulcers ; Br. J. Dermatol. ; 1984, 111 (4), pp : 461-468.
- 132- TARP U., OVERVAD K., JENS C., HANSEN, EIVIND B., THORLING ;
Low selenium level in severe rheumatoid arthritis ; Scand. J. Rheumatology,
1985, 14, pp : 97-101.
- 133- TARP U., HANSEN J.C., OVERVAD K., THORLING E.B., TARP B.D. ;
Gluthatione peroxydase activity in patients with rheumatoid arthritis and in
normal subjects : Effects of long term selenium supplementation ;
Arthritis Rheum. ; 1987, 30, pp 1162-1166.

- 134- URBAN T., JARSTRAND C.; Immuno pharmacol. ; 1986, 12, p 167.
- 135- VANDENBROUCKE J.P. ; "The pill" and rheumatoid arthritis : Benefits For the future? ; Biomedicine and Pharmacotherapy, 1984, 38, pp 379-381.
- 136- VELO G., FRANCO L., CONFORTI A., MILANINO R. ; Caeruloplasmin and copper in inflammation ; Istituto di Farmacologia, Universita Padova 37100 VERONA (ITALY).
- 137- VIMAL KISHORE, BRIGHT WOKOCHA, LISA FOURCADE ; Effect of nutritional copper deficiency on carrageenin- edema in the rat ; Biological Trace Element Research, 1990, vol 23, pp : 97-107.
- 138- WALKER W.R., KEATS D.M. ; An estimation of the therapeutic value of the "copper-bracelet" : dermal assimilation of copper in arthritic rheumatoid conditions ; Agents Action ; 1976, 6, pp : 454-459.
- 139- WEBER C.E. ; Copper response to rheumatoid arthritis ; Medical hypotheses , 1984, 15, pp : 333-348.
- 140- WIRTH P.L., LINDER M.C. ; Distribution of copper among components of human serum ; J. Nat. Canc. Inst. , 1985, 75, pp : 227-284.
- 141- YOUSSEF A., WOOD B., BARON D.N. ; Serum copper : a marker of Disease Activity in rheumatoid arthritis ; J. Clin. Pathol. ,1983, 36, pp : 14-17.
- 142- YUNICE A.A., CZERWINSKI A.W., LINDEMAN R.D. ; Influence of synthetic corticosteroids on plasma zinc and copper levels in humans ; Ann. J. Med. Sci. ,1981, 282, pp : 68-74.



A U T O R I S A T I O N D ' I M P R E S S I O N

De la Thèse dont l'intitulé est :

INDICATIONS DE L'EAU THERMALE
D'URIAGE : PLACE DES OLIGOELEMENTS.

CANDIDAT : Mr LAURICELLA Louis

VU

Le Président du Jury

GRENOBLE, le 13 décembre 1991

VU

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

GRENOBLE, le 23/12/1991

Le Président de l'Université
Joseph-Fourier - Grenoble I

A. NEMOZ

