



HAL
open science

Les oligo-éléments et l'oligothérapie à l'officine

Loïc Desplanches

► **To cite this version:**

Loïc Desplanches. Les oligo-éléments et l'oligothérapie à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2022.
dumas-03957507

HAL Id: dumas-03957507

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03957507>

Submitted on 26 Jan 2023

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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2022

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 22 Novembre 2022
par
Loïc DESPLANCHES

Les oligo-éléments et l'oligothérapie à l'officine.

Directeur de thèse : **M. Stéphane WALRAND**

Jury

Président : **M. Paul-Olivier ROUZAIRE**

Maitre de conférences - Praticien hospitalier,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand.

Membres : **M. Stéphane WALRAND**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Directeur de thèse,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Bénédicte PERETON

Maitre de conférences associé,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Michèle BREUIL

Docteur en Pharmacie, Clermont-Ferrand

M. Philippe COULON

Docteur en Pharmacie, Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2022

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 22 Novembre 2022
par
Loïc DESPLANCHES

Les oligo-éléments et l'oligothérapie à l'officine.

Directeur de thèse : **M. Stéphane WALRAND**

Jury

Président : **M. Paul-Olivier ROUZAIRE**

Maitre de conférences - Praticien hospitalier,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand.

Membres : **M. Stéphane WALRAND**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Directeur de thèse,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Bénédicte PERETON

Maitre de conférences associé,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Michèle BREUIL

Docteur en Pharmacie, Clermont-Ferrand

M. Philippe COULON

Docteur en Pharmacie, Clermont-Ferrand

Remerciements

À mon jury :

À M. Paul-Olivier Rouzaire, maître de conférences, praticien hospitalier, et président du jury, pour ses enseignements dispensés tout au long de mes études, pour son soutien de poids lors de moments compliqués en 3ème année, et pour m'avoir parfaitement illustré ce qu'était un père de pharmacie. Je tiens très sincèrement à vous remercier et à vous exprimer toute ma gratitude.

À M. Stéphane Walrand, professeur des universités, praticien hospitalier et directeur de thèse, merci d'avoir accepté d'encadrer la rédaction de ma thèse, merci pour vos conseils et le temps que vous m'avez accordé. Je tiens à vous exprimer ma gratitude.

À Mme Bénédicte Pereton, maître de conférences associé, pour votre bienveillance et votre gentillesse. Merci pour vos multiples conseils pour le comptoir et pour votre enseignement. Sincères remerciements.

À Mme Michèle Breuil et M. Philippe Coulon, docteurs en pharmacie. Je suis heureux que ma première expérience de travail soit avec vous. Je suis encore plus sûr de mes objectifs et des décisions de carrière que je prendrai dans l'avenir. Merci pour vos mots d'encouragement, pour votre confiance, merci de me permettre de vivre cette expérience de travail, et de me perfectionner encore plus chaque jour. Je vous témoigne l'expression de mon respect et de ma gratitude.

À ma famille et mes amis :

Papa et maman, il n'y aura pas assez de pages pour vous dire tout ce que je ressens. Vous êtes mes repères et mes piliers. Avec vous à mes côtés, rien n'est insurmontable. Vous n'avez jamais douté de moi une seule seconde, vous m'avez poussé, soutenu, encouragé, protégé, transmis des valeurs que je saurai transmettre à mon tour. Si aujourd'hui j'en suis là, c'est certes grâce à mon travail comme vous me le répétez tous les jours, mais c'est surtout grâce à vous. Pour ça et pour tout le reste, merci. Je vous aime.

Célian, merci pour ces moments ensemble, ces fous rires, la coloc, pour nos aventures périlleuses dans la forêt à ramasser des champignons, pour ces heures passées à me faire réciter mes cours, ces parties de switch, nos soirées tacos, et à tout ce qui nous reste encore à vivre tous les deux. Je t'aime frangin.

Papi et mamie, merci pour ces voyages, ces moments ensembles, tous ces appels et visio, ces religieuses au chocolat, ce soutien sans failles qui m'accompagne chaque jour. Pour ces « Tu as signé pour en chier » de papi à chaque fois que je disais que c'était difficile, pour les cartes à chaque anniversaire ou les tableaux photos de mamie, pour ces heures de conduite supervisée entre grand père et petit-fils : « Tes deux mains sur le volant ! Les mains à 10h10 ! ». Merci tout simplement d'être vous et de m'accompagner chaque jour, je vous aime.

Anaïs, merci d'être rentrée dans ma vie, merci pour ta douceur, ta bienveillance, et toutes tes petites attentions qui alimentent chaque jour notre relation. Tu es ma petite perle et boule d'énergie quotidienne. Je t'aime.

Pastellou, élevé par mes mains et parti dans mes mains, tu m'as accompagné fidèlement de mes 18 ans jusqu'à mes 24 ans, nous avons révisé le bac, la PACES et quasiment toutes mes années pharma ensemble ! Tu me manques mon gamin.

Rockette, ma fidèle toutoune qui m'accompagne tous les jours, merci pour ces heures passées sur mes genoux pendant mes révisions (première pharmacienne spécialiste en mycologie), pour ces heures de stage passées à la pharmacie dans le bureau. Merci de me permettre de me former en pharmacie vétérinaire (griffes cassées, infection des glandes anales, pododermatites, antibio, vermifuges, vaccins et j'en passe...). Je t'aime ma roro.

Je tiens aussi à remercier tous ces loulous qui m'ont accompagné ou m'accompagnent encore : Noisette, Plume, Uraya, Islay, Lucretse, Tinker, Crunch, Phoebe, Rustine, Tagada, Smarties, Cannelle, Pepita, Bianca, Quasimir, Sassie, Zozo, Calinette, Mika, Chouquette, Rémy, Bébère, Shamballa, Twist, Galfionette, Rafale, Handy, Ulane, Cali, et Roxane. Une pensée toute particulière à celle qui m'a beaucoup appris, et fait grandir, que ce soit à cheval ou dans la vie de tous les jours : Sweet Amélie.

À toute ma famille maternelle : Nadine, René, Mathilde, Camille, Maxime, Noémie, Paul, Emma, Noël, Monique, Chantal, Romain, Alexia, la famille breliere pour tous ces moments, ces anniversaires, ces noëls ! Un lien de famille particulièrement fort ! Vous avez été ma bulle d'oxygène pendant toutes mes révisions de Noël. Vos mots de soutien et vos encouragements m'ont accompagné tout le long de ces 7 années. Je vous aime.

À ma Palache et mon Henri, d'abord voisins de palier il y a plus de 20 ans, puis amis proches, puis rapidement membres de la famille à part entière. Vous êtes un peu comme mes deuxièmes parents qui m'ont vu grandir (avec mon joli slip Spiderman qui faisait peur à Palache j'essaye toujours de m'en persuader), qui m'ont accompagné dans chaque étape de mon début de vie, et qui m'accompagneront encore pour le reste à venir. Ce lien privilégié entre nous fait que vous occupez une place de choix dans ma vie et dans mon cœur. Merci tout simplement d'être vous. Je vous aime.

À mon parrain, Fabienne, Virgil et Sacha. Ahhh mon parrain, mon premier pote, fan inconditionnel de star wars, et grand blagueur, je me souviens de ce fameux soir où tu nous as présenté fafa, ce moment où je pensais qu'on allait « me piquer mon parrain ». Ce que je ne savais pas encore, c'est que j'allais juste gagner une personne de plus dans ma famille. Merci pour votre soutien, votre amour, et pour ces moments ensemble. Je vous aime tendrement.

À ma petite Nath, ma tata de cœur, merci pour tes spectacles de claquettes, tes nounours au chocolat et à la guimauve Jeff de Bruges, toutes tes petites attentions, et tes nombreux encouragements. Je serai toujours là pour toi. Je t'aime fort.

À ma petite Anny. Merci pour ta bienveillance, ta présence constante depuis tant d'années. Merci pour tous ces vendredis soir passés à parler, à me recharger, et à chasser tous ces doutes de ma tête. Merci de m'avoir accompagné à chaque moment difficile, et à chaque partiel. Je t'aime.

Jayson et Florine, vous êtes la famille que j'ai choisie, mon frère et ma sœur de cœur, mes partenaires de galère. Mention spéciale à Floflo, garante de notre santé physique avec Jayson pendant nos états de déshydratation passagers ! Nul doute que mes enfants plus tard vous appelleront tonton et tata, ou tonton poilu et tata floflo. Je ne pourrais pas énumérer tous les bons souvenirs avec vous car certains doivent être enterrés avec Jayson et moi...

Hugo mon breton préféré, tu es le parfait exemple pour prouver aux gens que dans la vie les actes valent mieux que les paroles. Alors oui, certaines de tes preuves d'amour sont plus que douteuses : enlever toutes les étiquettes de mes boîtes de conserves, me faire des offrandes particulières au WEI, couper mon papyrus, cacher mes clés de voitures, voler mon sweat carabins (faudrait penser à me le rendre d'ailleurs !!!!), m'envoyer des gifs à tout va et j'en passe. Merci d'être l'ami que tu es, ne change jamais ! Et encore désolé pour ton drapeau breton au WEJ mais je t'avais prévenu !

Ugo et Laurine, mes 2 tourtereaux, je vous dois encore un tapis je n'oublie pas ! Merci pour tous ces bons moments ensemble, et merci d'être les amis que vous êtes. Plein d'autres choses nous attendent, j'en suis persuadé. Ugo, on doit toujours aller ramasser des champignons tous les 2, je te rappelle !!!

Franck, maître tacossier, Thor, Valérie Damidot du ghetto, Francky. Avec toi la vie paraît tellement plus simple : tu as faim → tacos ; L'étagère est trop longue → on coupe ; La pièce est un peu trop petite à ton goût → les murs ne sont pas porteurs, enfin tu en as aucune idée mais tu as toqué sur le mur pour faire style, du coup on casse et on agrandit ; Une embrouille → prise d'étranglement et début de la célébrité sur les réseaux. Merci pour ces pizzas, ces séances de Basicfit à 6h, ces « petits mots doux » les soirs à Narbonne, et pour toutes ces soirées.

À William, Camille, Ophélie, Stéphane, et Cynthia, la team EHPAD, pour toutes les soirées raclette, pour les restaurants, pour les voyages à Strasbourg, au Grau-Du-Roi, et à Charroux, pour ces nombreuses randos et sorties champi. Une amitié qui a été une force durant toutes ces années. Je vous aime les copains.

À mes fillots Claire, Paul et Pauline. Je suis heureux d'être votre parrain et d'avoir fait cette famille de pharma avec vous. Plein de souvenirs dans la tête, des pins en moins dans ma collection (coucou Claire), des cicatrices (coucou Paulo), et j'en passe. Vous faites la fierté de votre parrain les loulous ! La bise de l'ancien.

À Pauline, fidèle amie depuis notre 3ème année, merci pour tous ces messages quotidiens, ces blagues de beauf, ces soirées bouffes/vin, pour m'avoir fait découvrir l'escalade avec Guillaume, et pour tout le reste. Petite pensée toute particulière à cette fameuse soirée Post-ECN qui restera longtemps dans les annales. Merci aussi pour la relecture attentive de mes remerciements.

À Fabienne, ma dentos, ma Jambon, pour ces moments et ces soirées mémorables. Merci à toi pour ta bonne humeur, et ton sens de la fête légendaire. Hâte de me faire détartre les chicots !

À tous ces autres amis rencontrés durant ces années de fac : Clémence, Cyril, Benoît Etienne, Manon, Pauline Fournet, Lou, Mélanie, Tamas, Edouard, Kévin, Kylian, Axel, tous les copains de promo, et ma nouvelle petite sœur Coralie.

Merci à Floriane, Elise, et Paul, mes amis Roannais, pour ces escape games à Clermont et Toulouse, ces nombreux repas bien copieux, ces week-ends clermontois ou dans la ville rose.

Merci à Amandine, Margot, et Alix pour tous ces nombreux apéros, ces soirées, ces bons moments à cheval. Vous avez été un soutien de poids.

Merci aux nombreux patients du cabinet de mes parents de m'accompagner depuis ma naissance pour la plupart : Antonio et Sylvie, M. Carrao, Mme Roze, Papi et mamie Marques, Cédric, la famille Vignand, Blanche, Andrée et Gérard, Adda, Framboise et Jean-jacques et à tous ceux que je n'ai pas cités personnellement. Merci à M et Mme Mouton pour n'avoir oublié aucun anniversaire, Noël, Pâques, Étrenne, et avoir toujours eu une pensée pour mon frère et moi.

Merci à Chantal et Alain Chaudagne, à jamais les nounous et amis dans ma vie ! Merci pour tous ces souvenirs dans mon enfance.

À la famille Vitello, et surtout Sandrine, présente chaque lundi et vendredi après-midi pendant mes semaines de révisions, et qui me boostait le plus possible.

À Mireille et Juju, mes coiffeuses préférées. Un sentiment de culpabilité et de tromperie m'accompagne à chaque fois que je vais chez un autre coiffeur que chez vous !

Maud et Sylvie Poulin, pour tous ces merveilleux souvenirs à Saumur. Un rêve d'enfant s'est réalisé avec vous.

Virginie, David, Lucie et Marie, pour tous ces bons moments à La Thuillière, et surtout ces nombreux gâteaux « pour 4 personnes », permettant de nourrir une armée entière.

Merci à la Pharmacie Seillier et à toute l'équipe pour m'avoir accueilli durant mon stage de 2^{ème} année. Merci notamment à Jean-Marc Seillier pour m'avoir encadré et pour avoir confirmé mon envie de devenir Pharmacien d'officine.

Merci à Monsieur et Madame Brassart de m'avoir fait confiance et pour m'avoir permis de travailler pendant 2 étés. Merci aussi à toute l'équipe de La Grande Pharmacie des Trois Grâces pour leur accueil et pour leurs précieux conseils.

Merci à toute l'équipe de l'URCC pour m'avoir fait découvrir la pharmacie hospitalière, et pour ce surnom : TDC.

À Chantale, Jean François et Caroline Borderie pour m'avoir accueilli 6 mois durant dans leur pharmacie pour mon stage de 6^{ème} année.

Enfin, merci 1000 fois à l'équipe Lafayette avec qui j'ai le plaisir et le privilège de travailler. Un pharmacien n'est rien sans son équipe !

Table des matières

1. Généralités sur les oligoéléments et l'oligothérapie :	11
1.1. Définition :	11
1.2. Mécanismes d'action des oligoéléments :	12
1.2.1. Action au niveau hormonal :	12
1.2.2. Action sur l'activité enzymatique :	13
1.2.3. Action sur les fonctions vitaminiques :	14
1.2.4. Rôle sur les systèmes de défense de l'organisme :	15
1.2.5. Action sur la structure des tissus :	17
1.3. Métabolisme des oligoéléments :	17
1.3.1. Absorption :	17
1.3.2. Distribution et transport sanguin :	18
1.3.3. Stockage et régulation :	19
1.3.4. Elimination/Excrétion :	19
2. Quelques OE essentiels :	20
2.1. Le cuivre :	20
2.1.1. Généralités :	20
2.1.2. Métabolisme du cuivre :	20
2.1.3. Rôle dans l'organisme :	23
2.1.4. Carences et surcharges en cuivre :	26
2.1.4.1. Valeurs biologiques et nutritionnelles et sources nutritionnelles :	26
2.1.4.2. Carences en cuivre acquises :	28
2.1.4.3. Carence en cuivre héréditaire ou maladie de Menkes :	29
2.1.4.4. Intoxications au cuivre acquises :	30
2.1.4.5. Intoxication au cuivre héréditaire ou maladie de Wilson :	30
2.2. Le Fer :	31
2.2.1. Généralités :	31
2.2.2. Métabolisme du fer :	32
2.2.3. Rôle dans l'organisme :	33
2.2.4. Carences et surcharges en fer :	34
2.2.4.1. Valeurs biologiques et nutritionnelles et sources nutritionnelles :	34
2.2.4.2. Carence en fer :	36
2.2.4.3. Intoxication au fer :	37
3. Les oligoéléments en officine :	38
3.1. Laboratoire Avène :	38
3.2. Autres laboratoires de Dermo-cosmétique :	39
3.3. Laboratoire Nutergia :	40
3.4. Laboratoire NHCO :	43
3.5. Autres laboratoires utilisant les oligoéléments :	43

Liste des tableaux et figures

FIGURES :

Figure n°1 : Structure de la vitamine B12.....	15
Figure n°2 : Distribution du cuivre dans l'organisme (45).....	21
Figure n°3 : Métabolisme du cuivre dans l'entérocyte (45).....	22
Figure n°4 : Métabolisme du cuivre dans l'hépatocyte (45).....	22

TABLEAUX :

Tableau I : BNM et RNP en cuivre chez les hommes et femmes de plus de 18 ans (64).....	26
Tableau II : Lignes directrices pour l'apport quotidien en cuivre (65).....	27
Tableau III : Composition en cuivre de certains aliments selon le CIQUAL de l'ANSES (66)....	28
Figure n°5 : Métabolisme du fer dans l'entérocyte (74).....	33
Tableau IV : BNM et RNP en Fer chez les hommes et femmes de plus de 18 ans et chez les enfants de 6 mois à 17 ans (81).....	35
Tableau V : Lignes directrices pour l'apport quotidien en cuivre (65).....	35
Tableau VI : Composition en cuivre de certains aliments selon le CIQUAL de l'ANSES (66)....	36

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

Al : Aluminium

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Ar : Argent

ARN : Acide ribonucléique

ATP : Adénosine triphosphate

Au : Or

BNM : Besoin nutritionnel moyen

Bi : Bismuth

CIQUAL : Centre d'information sur la qualité des aliments

Cr : Chrome

Co : Cobalt

Cu : Cuivre

Sn : Etain

Fe : Fer

F : Fluor

I : Iode

Li : Lithium

Mn : Manganèse

Mo : Molybdène

Ni : Nickel

OE : Oligoélément

OMS : Organisation mondiale de la Santé

RNP : Référence Nutritionnelle pour la population

SRAS-CoV-2 : Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

Se : Sélénium

Si : Silicium

SOD1 : Superoxyde dismutase à cuivre et zinc cytoplasmique

SOD2 : Superoxyde dismutase à manganèse mitochondriale

SOD3 : Superoxyde dismutase à cuivre et zinc extracellulaire

V : Vanadium

Zn : Zinc

Introduction

« L'organisme apparaît comme une sorte d'oligarchie dans laquelle d'énormes masses d'éléments passifs sont dominées par un petit nombre d'éléments catalyseurs ». Cette phrase constitue la conclusion des premiers travaux scientifiques du pharmacien et docteur en sciences Gabriel Bertrand sur les oligoéléments. Elle représente aussi l'un des points centraux des recherches autour des oligoéléments et de l'oligothérapie.

Les premières propriétés bénéfiques ou toxiques des minéraux et oligoéléments furent découvertes très tôt, dès l'Antiquité.

Par exemple, il est écrit que le roi d'Argos en Grèce, Iphidos, retrouvait sa virilité perdue en buvant une coupe de vin dans laquelle avait trempé un morceau de fer, symbole de la force. D'autres récits parlent de propriétés bactéricides d'eau laissée dans un récipient en argent, ou encore de rituels consistants à purifier son eau dans une coupe en argent.

Les Romains utilisaient des onguents à base de soufre dans le traitement des dermatoses, tandis que les Egyptiens, stimulaient le processus de cicatrisations en utilisant du zinc. Enfin, au Moyen Âge, le moine Basile Valentin administrait des éponges marines enrichies en iode aux patients souffrant de goitre (augmentation du volume de la glande thyroïde, s'expliquant par un mécanisme de compensation lors d'un déficit en iode).

Par la suite, Gabriel Bertrand en 1894 et Jacques Ménétrier en 1958 furent les premiers à étudier les propriétés des oligoéléments à l'aide de méthodes scientifiques, et à conclure sur l'importance de ces derniers et de l'oligothérapie pour l'organisme.

La première partie de ce travail est consacrée à la description de généralités sur les oligoéléments et l'oligothérapie. Une définition de ces derniers, le métabolisme et les mécanismes d'action des oligoéléments sont aussi présentés.

La seconde partie décrit deux oligoéléments importants que sont le cuivre et le fer. Certaines informations générales, le métabolisme, les rôles dans l'organisme, ainsi que les effets des carences ou des surcharges seront ainsi abordés.

La troisième et dernière partie reprend les modalités d'utilisation des oligoéléments à l'officine, et présente plusieurs laboratoires pharmaceutiques proposant des oligoéléments dans les gammes de leurs produits.

1. Généralités sur les oligoéléments et l'oligothérapie :

1.1. Définition :

Le terme oligoélément (OE), du grec « oligos » signifiant « peu abondant » permet de caractériser tout élément chimique inorganique (métaux ou non métaux) présents dans l'organisme à une teneur inférieure à 1 mg/kg de poids corporelle et indispensables à de nombreuses fonctions physiologiques et biologiques de l'organisme (synthèse de l'hémoglobine, fonctions thyroïdiennes, immunité, fonctions cognitives, croissance et multiplication cellulaires, thermogénèse, etc...) (1) (2) (3) (4) (5). Il s'agit de corps simples, non synthétisables par l'organisme, qui devront donc être apportés par l'alimentation (4) (6). Ces nutriments sont issus soit directement des végétaux qui les puisent dans le sol, soit indirectement via la consommation de viande d'animaux herbivores ou ayant des végétaux comme sources d'alimentation (7).

La notion d'OE est apparue pour la première fois au début du XX^{ème} siècle, et plus précisément en 1894 grâce au pharmacien et docteur en sciences Gabriel Bertrand. Il donna une définition analytique, par opposition aux éléments chimiques majeurs du corps humain, et mit en évidence leur rôle essentiel dans la biologie animale et végétale (1) (4) (7) (8).

Le scientifique grec Georges Constantin Gotzias fixa en 1967 les critères permettant de définir l'essentialité des OE, à savoir :

- Être présents dans les tissus vivants à une concentration relativement constante,
- Provoquer des anomalies structurelles et physiologiques voisines dans plusieurs espèces par leur retrait de l'organisme,
- Prévenir ou guérir ces troubles par l'apport d'un seul élément.

Leur caractère essentiel pour le fonctionnement normal de notre organisme s'explique par le fait qu'ils possèdent différentes fonctions physiologiques comme :

- Une action régulatrice de certaines activités enzymatiques (notamment de cofacteur enzymatique) ou hormonales,
- Une contribution à la structure de certaines vitamines,
- Une activité de régulation de canaux ioniques,
- Une participation aux systèmes de défense de l'organisme,
- Un rôle structural (1) (3) (4) (5).

Il existe 15 OE qualifiés « d'essentiels » : le Chrome (Cr), le Cobalt (Co), le Cuivre (Cu), l'Étain (Sn), le Fer (Fe), le Fluor (F), l'Iode (I), le Lithium (Li), le Manganèse (Mn), le Molybdène (Mo), le Nickel (Ni), le Sélénium (Se), le Silicium (Si), le Vanadium (V) et le Zinc (Zn). Les OE qualifiés de « non essentiels » seront donc à contrario ceux n'ayant aucune action physiologique attribuée ou actuellement connue et n'étant pas présents à l'état normal dans l'organisme. Néanmoins, nous pouvons leur attribuer des propriétés pharmacologiques justifiant leur emploi dans le traitement de troubles divers. Ce groupe comprend principalement l'Aluminium (Al), l'Argent (Ar), le Bismuth (Bi), et l'Or (Au) (1) (2) (3) (4) (5) (9) (10).

Lors de déficits en OE, le pharmacien aura tout d'abord un rôle de conseil nutritionnel. Cependant, lorsque l'alimentation rend impossible un retour à des apports normaux en OE pour des raisons diverses (patients avec des pathologies chroniques ou aiguës entraînant un déficit trop important, patients avec des troubles de l'absorption, ou sans pathologies mais avec des besoins majorés (grossesse, personnes âgées, ...)), une complémentation adaptée par voie orale, entérale, ou parentérale sera nécessaire (2) (3) (4) (5).

1.2. Mécanismes d'action des oligoéléments :

L'importance des OE pour l'organisme s'explique en grande partie par leur mécanisme d'action, et notamment leur action enzymatique, hormonale, plasmatique, leur action au niveau des vitamines et sur les canaux ioniques, et leur participation à la défense de l'organisme (1) (3) (4) (5).

1.2.1. Action au niveau hormonal :

Trois modes d'action des OE existent au niveau hormonal :

- Ils peuvent contribuer à la structure moléculaire de l'hormone, soit en se liant directement à elle, engendrant ainsi des modifications spatiales nécessaires pour son activation et/ou sa reconnaissance par son récepteur, soit en faisant partie intégrante de la structure de l'hormone. A titre d'exemple, l'iode participe à la structure des hormones thyroïdiennes. De plus, le zinc, via un couplage avec le facteur thymique sérique, permet la production de la thymuline active impliquée dans la maturation et la fonction des lymphocytes T (1) (3) (4) (5). Cette action explique le rôle central du zinc dans la régulation des défenses immunitaires (11) (12). En effet, l'homéostasie du zinc étant importante dans les réactions immunologiques telles que la réponse au stress oxydant et la réponse inflammatoire, de multiples maladies chroniques observées chez les personnes âgées seraient probablement liées à une carence en zinc (13) (14). Ainsi, la polyarthrite rhumatoïde (15), le diabète (16), une altération de la fonction cognitive (17), ainsi que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (18) peuvent être dues à une carence en zinc, à une aggravation de l'inflammation

chronique et au déclenchement d'un stress oxydatif. Les manifestations cliniques de la carence en zinc comprennent une perte de poids, un retard de croissance, une atrophie et un dysfonctionnement immunitaire, ainsi qu'une augmentation du stress oxydatif et une réponse immunitaire inflammatoire renforcée (13) (14).

- Ils peuvent agir directement au niveau du récepteur hormonal de manière à faciliter ou inhiber la fixation et l'action de l'hormone (1) (4). Prenons l'exemple du zinc retrouvé dans une grande famille de facteurs de transcription dite à « doigts de zinc ». Cette famille intervient dans le contrôle de la synthèse de nombreuses protéines impliquées dans la production d'hormones et dans l'immunité et sont notamment retrouvées dans les récepteurs des stéroïdes ou le récepteur de l'acide rétinoïque (1) (19) (20). Il existe deux types de protéines en doigts de zinc différents de par leurs motifs structuraux (20) : celles avec des motifs structuraux « Cys-Cys ou Cys4 » où la coordinance du zinc est assurée par quatre groupements cystéinyles, et celles avec des motifs structuraux « Cys-His ou Cys2His2 » où la coordinance du zinc se fait cette fois-ci par deux groupements cystéinyles et deux groupements histidyles. Cette particularité structurale leur permet en fixant le zinc, de prendre une structure en hélice alpha, et de s'intercaler dans la zone complémentaire de l'ADN (Acide désoxyribonucléique) (1).
- Enfin, ils peuvent participer à la production des hormones en agissant comme cofacteurs des enzymes de synthèse. Ils sont alors nécessaires à l'activité de certaines enzymes (1) (4) (5). Le zinc sert de cofacteur à une enzyme impliquée dans le métabolisme de la testostérone, la δ -5 réductase (1) (4). Des études ont montré que le zinc était indispensable au fonctionnement normal de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (21). L'étude réalisée par la clinique d'infertilité du Jinnah Postgraduate Medical Center montre une différence significative au niveau des concentrations de zinc sérique et séminal entre des sujets normospermiques, oligospermiques, et azospermiques (22). Ainsi, une déficience en zinc entraînerait notamment un trouble de la synthèse de la testostérone dans les cellules de Leydig, aurait un impact sur la libido et la santé sexuelle à long terme (22) (23).

1.2.2. Action sur l'activité enzymatique :

Les enzymes sont des macromolécules protéiques globulaires, catalysant certaines réactions biochimiques de la cellule, c'est-à-dire augmentant très fortement la vitesse de ces réactions (24). Les OE interviennent au niveau de ces enzymes de 2 manières différentes :

- Dans les cas les plus fréquents, l'OE agit en tant que cofacteur de ces enzymes. L'OE sera alors fixé de manière très labile à l'enzyme formant ce que l'on appelle une enzyme métallo-activée (1) (4). Il n'entrera pas dans la réaction biochimique, mais il y participera en accélérant de plusieurs milliers de fois la vitesse de réaction sans en modifier l'équilibre final. La liaison lâche permettra via un effet stéréochimique, le

rapprochement entre l'enzyme et le substrat, et le transfert électroniques. De plus, le métal en question sera libéré intact à la fin de la réaction, et pourra aller catalyser une autre réaction enzymatique, expliquant ainsi le besoin quantitatif réduit et la faible posologie nécessaire en OE (5). De très nombreuses enzymes sont concernées par ce mode de fonctionnement (1).

- Moins fréquemment, l'OE peut être intégré directement dans la structure moléculaire de l'enzyme. On parlera alors de métallo-enzymes (3) (4) (5). Il s'agit très souvent d'enzymes intervenant dans des réactions biochimiques d'hydrolyse de liaisons peptidiques ou des réactions de synthèse protéique. C'est le cas par exemple de la cupro-enzyme monoamine oxydase impliquée dans la dégradation des monoamines cérébrales, ou de la xanthine oxydase, une métallo-enzyme à molybdène intervenant dans le métabolisme des purines (4).

1.2.3. Action sur les fonctions vitaminiques :

Comme au niveau des hormones et des enzymes, certains OE sont des constituants ou des activateurs de vitamines (1) (3) (4) (5).

Par exemple, en 1956, la structure complexe de la vitamine B12 a été découverte par Dorothy Hodgkin, et trente ans après, sa fonction vitaminique. Elle possède un atome de cobalt au niveau de son noyau corrine (hétérocycle de 19 atomes de carbones, formant 4 noyaux pyrrole) (24).

La vitamine B12 est un cobamide qui fonctionne comme une coenzyme dans de nombreuses voies métaboliques, et qui permet aux organismes l'utilisant, d'exploiter le potentiel catalytique du cobalt (25).

De plus, elle est le facteur anti-anémie pernicieuse (aussi appelée anémie de Biermer, l'anémie pernicieuse est une anémie macrocytaire normochrome causée par une gastrite auto-immune entraînant la production d'un auto-anticorps anti-facteur intrinsèque captant normalement la vitamine B12 nécessaire à son absorption intestinale (26)).

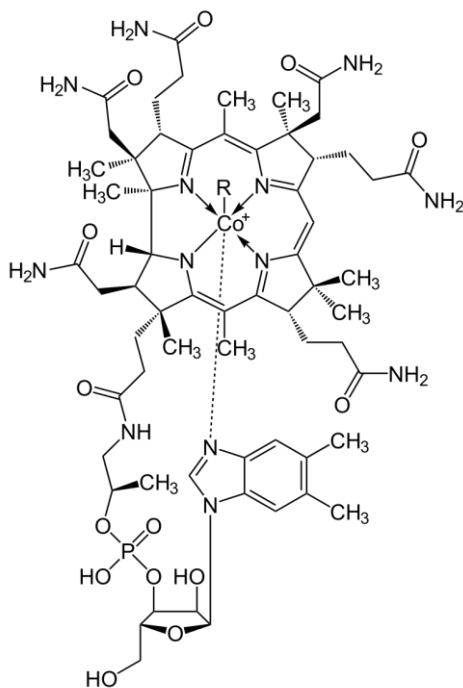


Figure n°1 : Structure de la vitamine B12.

L'utilisation privilégiée du cobalt plutôt qu'un autre métal au sein du noyau corrine, est due à la chimie du métal. En effet, elle s'explique par sa capacité à former des liaisons métal-carbone (formation facilitée par sa nucléophilie), et la capacité à contrôler la nature du complexe Cobalt-carbone, en particulier grâce au contrôle du clivage homo ou hétérolytique de cette liaison (27).

1.2.4. Rôle sur les systèmes de défense de l'organisme :

Les OE ont un rôle important dans la défense de l'organisme, en particulier en tant que cofacteurs de réactions enzymatiques de la fonction immunitaire ou des systèmes antioxydants endogènes (1) (3) (4) (5).

Par exemple, le zinc via son couplage avec le facteur thymique sérique contribue à la production de la thymuline active favorisant la maturation des lymphocytes T et stimulant la production de cytokines, de lymphokines et d'interleukine 2 (11) (12).

Le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre le taux de formation d'espèces réactives de l'oxygène (ion superoxyde, radical hydroxyle, peroxyde d'hydrogène, peroxynitrite, ...) et l'état des défenses antioxydantes de l'organisme (28). En effet, l'organisme produit physiologiquement via notamment la respiration mitochondriale et l'activité de certaines enzymes (cyclo-oxygénases, lipo-oxygénases, ...) des espèces réactives de l'oxygène. De plus, il est capable de produire, via un système de détoxification, des espèces

réactives de l'oxygène exogènes à partir par exemple du tabac, de l'alcool, des médicaments ou de la pollution. Ainsi, pour se protéger contre l'accumulation des espèces réactives de l'oxygène, les cellules utilisent des systèmes antioxydants enzymatiques nécessitant des OE, et/ou des systèmes antioxydants non enzymatiques, apportés par l'alimentation, et complémentaire des systèmes antioxydants enzymatiques (la vitamine C, le glutathion, la vitamine E, le β -carotène, les polyphénols, ...) (1) (4) (5).

Parmi les systèmes antioxydants enzymatiques nécessitant des OE, nous retrouvons notamment :

- Les superoxydes dismutases à manganèse, zinc et cuivre. Elles constituent les principaux systèmes de défense antioxydants contre l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) (1) (29). De plus, elles possèdent trois isoformes localisés dans des compartiments distincts, et nécessitent tous un métal catalytique : Les superoxydes dismutases à cuivre et zinc cytoplasmique (ou SOD1) qui sont les principales superoxydes dismutases intracellulaires, les superoxydes dismutases à manganèse mitochondriale (ou SOD2) localisées dans la matrice mitochondriale, et les superoxydes dismutases à cuivre et zinc extracellulaire (ou SOD3) qui sont les principales superoxydes dismutases de l'espace extracellulaires vasculaire (29).

Une dérégulation de ces systèmes entrainerait notamment un dysfonctionnement endothélial, une altération du tonus vasculaire, une inflammation et un remodelage vasculaire, ainsi qu'une perméabilité vasculaire améliorée et une agrégation plaquettaire accrue, contribuant in fine à une altération de l'angiogenèse et à l'apparition de diverses maladies vasculaires comme l'athérosclérose et l'hypertension (29). Il été montré que le manque de SOD1 était responsable d'anomalies vasculaires comme l'augmentation de la vasoconstriction et de la dysfonction endothéliale et entraînait une altération de l'angiogenèse (30) (31) (32) (33). Le système SOD2 étant indispensable dans le maintien de la fonction mitochondriale, une létalité néonatale a été observée chez des souris dépourvues de SOD2 (34). Enfin, la SOD3 est essentielle à la survie, et même une réduction modeste de cette enzyme entraîne des lésions pulmonaires profondes, voir le décès (35).

- Les glutathions peroxydases séléno-dépendantes. Chez l'homme, l'activité biologique du sélénium passe par 25 sélénoprotéines identifiées, dont la plus connus est la glutathion peroxydase (36). Il s'agit de la première sélénoenzyme identifiée, constituée de quatre sous unités, contenant chacune un atome de sélénium sous forme de sélénocystéine. Les glutathions peroxydases catalysent la biosynthèse du glutathion, un tripeptide jouant un rôle important dans la protection de l'organisme contre le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et des peroxydes organiques (37). Une perte d'activité de cette dernière déclencherait une forme de mort cellulaire dépendante du fer, génétiquement, biochimiquement et morphologiquement distincte des autres modalités de mort cellulaire, la ferroptose (38).

L'importance des OE pour la structure de ces systèmes antioxydant, explique en partie pourquoi des carences extrêmes en OE sont néfastes pour la santé humaine, et pourquoi certaines peuvent avoir de lourdes conséquences.

1.2.5. Action sur la structure des tissus :

Les OE contribuent à la structure de certains tissus. Afin d'illustrer cette partie, nous pouvons citer par exemple :

- Le silicium qui agit comme agent de liaison dans la formation du collagène et des glycosaminoglycanes. (1) (4) (39) (40)
- Le manganèse qui intervient dans la synthèse des constituants essentiels de la substance fondamentale du cartilage (chondroïtines-sulfates et protéoglycanes) via l'activation d'une enzyme spécifique, la glycosyl-transférase. (4) (41)
- Le zinc qui intervient dans la synthèse de la kératine présente dans la peau et les phanères. (4) (42)
- Le cuivre qui possède un rôle sur la solidité des os, des articulations et sur la structure du cartilage en assurant l'intégrité du collagène et de l'élastine. Cet OE participe à la synthèse de l'élastine et du collagène en tant que cofacteur de la lysyloxidase et des monoamines oxydases. (4) (41) (43)
- Le fluor renforce la solidité des dents en remplaçant un hydroxyl (groupement OH) dans l'hydroxyapatite (principal composant de l'émail dentaire). (1) (4) (44)

1.3. Métabolisme des oligoéléments :

1.3.1. Absorption :

Comme dit dans la partie dédiée à la définition des OE, les OE sont des corps simples, non synthétisés par l'organisme, qui devront donc être apportés par l'alimentation. De plus, la forme de l'OE déterminera le mécanisme impliqué dans sa résorption, c'est-à-dire dans son passage à travers les muqueuses de notre organisme, et donc de la quantité réelle présente dans notre corps. En effet, ils sont présents sous forme libres (ionisés ou non) ou liés/complexés (à des protéines spécifiques ou non ou à des molécules plus ou moins solubles) (4).

Ainsi, il existe 3 processus différents impliqués dans la résorption des OE (1) (4) (5) :

- Par simple diffusion passive à travers les cellules intestinales suivant le gradient de concentration de l'OE en question de part et d'autre de la membrane, sa valence c'est-à-dire le nombre maximum de liaisons chimiques qu'un atome peut faire avec un autre atome donné, et sa taille.

- Par transport passif via des transporteurs transmembranaires spécifiques ou non dans le sens du gradient de concentration. Cette résorption dépend de la taille, de la charge électrique, et de la liposolubilité des OE.
- Par transport actif saturable à contre sens du gradient de concentration via des pompes ioniques transmembranaires utilisant l'ATP (Adénosine triphosphate) comme source d'énergie.

Les processus de résorption impliquant des transporteurs ou des pompes ioniques transmembranaires sont nettement plus efficaces que la simple diffusion passive. Cependant, de part leurs spécificités précises ou spécificités de groupe, une compétition peut avoir lieu entre les différents métaux à des doses importantes, faisant intervenir la loi d'action de masse, notamment entre le calcium et le magnésium, ou bien entre le zinc, le cuivre, et le fer (5).

1.3.2. Distribution et transport sanguin :

Après résorption, une fois dans le sang, les OE sont pour la quasi-totalité tous liés à de nombreuses substances organiques physiologiques ou exogènes pour assurer leur transport (1).

Les transporteurs peuvent être (1) (4) (5) :

- Des protéines spécifiques comme les transferrines pour le fer, les nickeloplasmines pour le nickel, les transmanganines pour le manganèse, ou les α 2-thioglycoprotéines pour le zinc
- Des protéines non spécifiques comme l'albumine
- Des molécules endogènes ou exogènes avec lesquelles les OE formeront des complexes, qui posséderont une activité biologique en plus de leur rôle de transporteur. Rappelons l'exemple de la vitamine B12 et du cobalt, ou alors la céruloplasmine qui correspond à une glycoprotéine de 6 atomes de cuivre jouant un rôle important dans la régulation de la concentration sérique des amines biogènes tels que l'adrénaline, la sérotonine et module l'inflammation (5).

Ces différents transporteurs auront pour rôle de véhiculer l'OE à partir de son site de résorption intestinale jusqu'à son lieu d'action cellulaire ou de stockage (5).

1.3.3. Stockage et régulation :

Il est le plus souvent hépatique, mais il peut cependant se faire au niveau des os, des reins ou des intestins (1) (4). Le stockage est réalisé via (1) (4) (5) :

- Des protéines spécifiques comme la ferritine par exemple qui permet le stockage du fer. Elle permet à la fois de réguler l'absorption intestinale du fer en fonction des besoins de l'organisme mais possède aussi une fonction de réserve et de détoxification de celui-ci.
- Des protéines non spécifiques telle que les métallothionéines dont les nombreux groupement thiols de leurs cystéines permettent de retenir jusqu'à 7 atomes métalliques identiques ou différents.

L'induction des protéines de stockage intracellulaires est à l'origine de la régulation de l'absorption des OE. En effet, la synthèse des protéines de stockage spécifiques est régulée via un rétro-contrôle, c'est-à-dire qu'un excès d'apport induira le gène de ces protéines qui seront donc produites en plus grande quantité. La fixation de ces protéines avec le métal en excès à l'intérieure des cellules intestinales, entrainera la formation d'un complexe non résorbable. Ainsi, lors de la desquamation de la muqueuse intestinale (épithélium à renouvellement rapide), les entérocytes entraineront avec eux les complexes non résorbables (4) (5).

Cependant, les métalloprotéines étant aspécifiques, elles peuvent aussi bien fixer des atomes métalliques identiques, différents, toxiques ou utiles. Ainsi, un apport excessif de zinc par exemple entrainera une augmentation de la synthèse des métallothionéines, donc une fixation plus importante de métaux autre que le zinc comme le cuivre, et in fine une carence en cuivre (4) (5).

1.3.4. Elimination/Excrétion :

Plusieurs organes et tissus sont impliqués dans l'excrétion des OE (1) (4) :

- Les reins : les OE excrétés via les urines sont majoritairement les OE anioniques ou les OE dit excrétés sous forme séquestré (notamment le cobalt retrouvé dans la vitamine B12) (1) (4).
- Le foie : la grande majorité des OE sont excrétés dans la bile pour être libérés dans l'intestin. Tandis qu'une partie sera éliminée dans les selles, l'autre subira un cycle entéro-hépatique et sera réabsorbé dans le duodénum pour retourner dans le foie pour de nouveau être excrétée dans la bile et ainsi de suite jusqu'à élimination totale. Nous retrouvons notamment le cuivre, le fer, le manganèse et le nickel (1).
- La peau : la sueur constitue un autre moyen d'élimination des OE. Ce mode d'excrétion concerne par exemple le chrome, le cuivre, le fer ou le zinc (1).

2. Quelques OE essentiels :

2.1. Le cuivre :

2.1.1. Généralités :

Vingt-neuvième élément du tableau de Mendeleïev, le cuivre, est connue depuis l'Antiquité (4). En 6000 ans avant J.C, les Chaldéens, habitants antiques d'une région du Proche-Orient préconisaient déjà le port de bracelets en cuivre au poignet dans le but de combattre des symptômes rhumatismaux et prévenir les infections (3). Mais l'utilisation thérapeutiques de ce dernier remonte aux travaux de Sutter au début du 20^{ème} siècle, qui ont mis en évidence les propriétés antipyrétiques du cuivre dans les affections virales ou microbiennes, et ses propriétés anti-inflammatoires dans les inflammations d'origine rhumatismales (3) (4).

2.1.2. Métabolisme du cuivre :

L'absorption du cuivre à partir bol alimentaire a lieu principalement dans l'estomac et dans la partie initiale de l'intestin grêle (duodénum), et plus précisément au niveau du pôle apical des cellules épithéliales. Le mécanisme d'absorption et ses modalités restent pour le moment méconnus (figure n°2).

Une fois dans l'entérocyte, la protéine ATP7A ou protéine de Menkes, protéine de transport appartenant à la famille des ATPase, assure le transport du cuivre au niveau de l'appareil de Golgi de l'entérocyte, ainsi que le passage du cuivre du cytosol vers la circulation sanguine (figure n°3).

Le cuivre sera ensuite capté par les hépatocytes sous forme de complexe avec des acides aminés soufrés grâce au transporteur CTR1. Puis, l'élément est incorporé à l'apocéruloplasmine (partie purement protéique de la céruloplasmine qui, combinée à un coenzyme, formera l'enzyme actif) ou à d'autres enzymes et protéines endogènes. La transformation de l'apocéruloplasmine en céruloplasmine se fera grâce à la protéine ATP7B ou protéine de Wilson (45) (46) (47) (48).

Le cuivre est transporté dans le sang soit sous forme de céruloplasmine (90 % du cuivre plasmatique chez les vertébrés), soit complexé à des acides aminés soufrés, soit au sein des enzymes à cuivre retrouvées dans de nombreuses cellules de l'organisme (la superoxyde-dismutase, la cytochrome C-oxydase, la lysesoydase, la dopamine bêta-hydroxylase, la tyrosinase, la métallothionéine, ...)

Le cuivre en excès est excrété dans la bile pour être libérée dans l'intestin grâce à la protéine de Wilson ou ATP7B. Tandis qu'une partie sera éliminée dans les selles, l'autre subira un cycle entéro-hépatique et sera réabsorbée dans le duodénum pour retourner dans le foie pour de nouveau être excrétée dans la bile et ainsi de suite jusqu'à son élimination totale (45) (46) (47) (48).

Il est important de noter que le zinc suit la même voie au niveau de l'entérocyte, expliquant ainsi la compétition entre ces deux oligoéléments. Ainsi, si le cuivre et le zinc sont en quantité égale à l'état ionique, le cuivre inhibera le zinc car possède une plus grande affinité chimique pour le ligand protéique qu'il va chélater (48) (figure n°4).

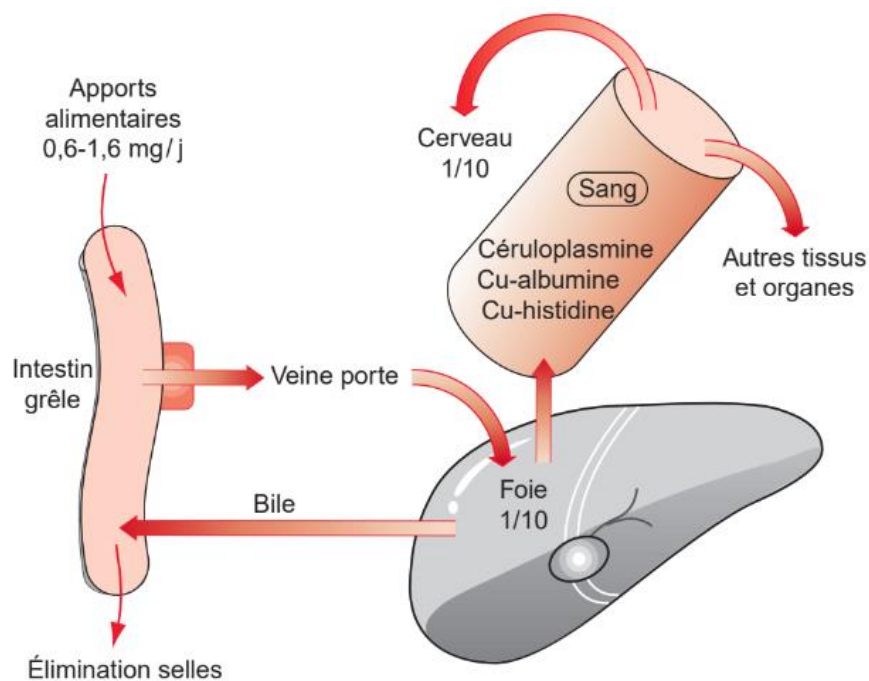


Figure n°2 : Distribution du cuivre dans l'organisme (45).

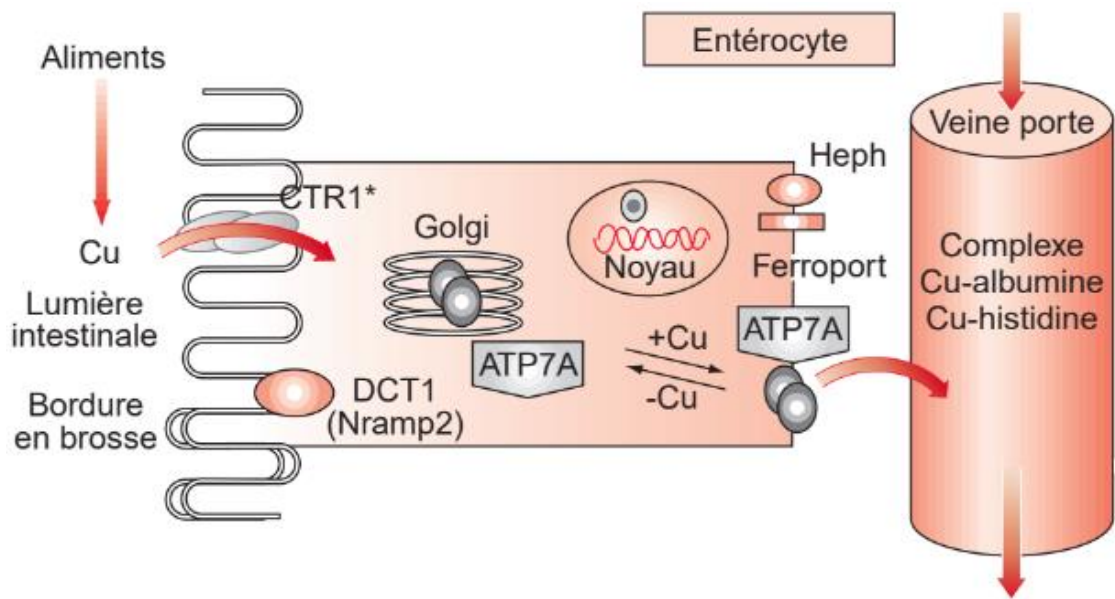


Figure n°3 : Métabolisme du cuivre dans l'entérocyte (45).

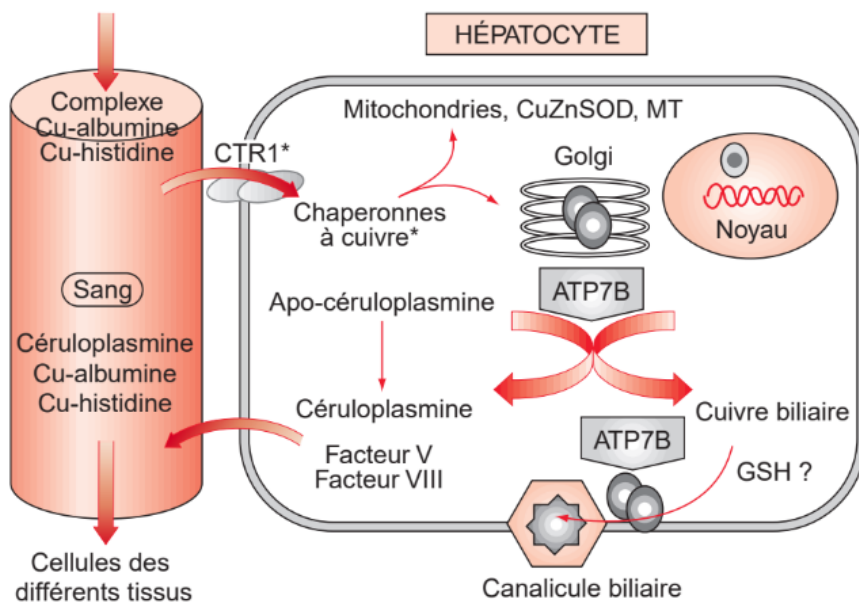


Figure n°4 : Métabolisme du cuivre dans l'hépatocyte (45).

2.1.3. Rôle dans l'organisme :

Cet oligoélément possède de nombreuses fonctions dans l'organisme. Cette partie a pour objectif d'énumérer les nombreuses fonctions de ce dernier.

Le cuivre est connu comme agent antimicrobien (bactéries, champignons, virus) depuis des siècles. Cependant, il connaît depuis peu un regain d'intérêt dans le milieu médical en raison de l'émergence grandissante de micro-organismes résistants aux antibiotiques ou de virus hautement transmissibles (49) (50).

Des études menées au sein d'hôpitaux ont permis de montrer l'effet bénéfique du cuivre comme antibactérien contre les infections nosocomiales. En effet, les infections nosocomiales sont responsables en moyenne de 3500 décès chaque année. Selon une étude américaine, l'installation d'équipements en cuivre et en alliages de cuivre dans les établissements de soin permettrait de réduire de 40 % les infections transmises aux patients (4) (51) (52) (53) (54). Bien que fondamental dans plusieurs processus biologiques du vivant, le cuivre peut exercer une action toxique non négligeable sur les cellules. En effet, chaque cellule possède un ensemble de processus internes qui régule la concentration de cuivre à une quantité spécifique. Dans le cas où la concentration en cuivre se retrouve supérieure à la quantité pouvant être métabolisée, ces systèmes s'effondrent, et une toxicité cellulaire apparaît (50). De plus, le cuivre s'oxyde facilement et a tendance à se dissoudre dans les milieux sous forme d'ions. Ces ions sont des espèces redox-actives, c'est-à-dire qu'ils peuvent soumettre la cellule à un stress oxydant par la génération d'espèces réactives de l'oxygène qui endommagent les composants cellulaires (protéines, lipides et acides nucléiques) pouvant conduire à l'apoptose (55).

Des études ont été menées pour déterminer les actions des nanoparticules de cuivre et des nanoparticules d'oxyde de cuivre sur les agents microbiens. Celles-ci ont permis de conclure que les nanoparticules de cuivre interagissaient avec les membranes des bactéries compromettant ainsi leur intégrité. Les nanoparticules d'oxyde de cuivre ont tendance à pénétrer la membrane des bactéries en fonction de leur forme et de leur taille et à libérer des ions dans la cellule (56) (57). Les nanoparticules d'oxyde de cuivre de petites tailles ($\approx 2\text{nm}$) sont ainsi plus efficaces contre les bactéries car elles perturbent et pénètrent plus efficacement la membrane des bactéries, et produisent une quantité plus élevée d'anions superoxydes (responsables d'un stress oxydant plus intense) par rapport aux nanoparticules d'oxyde de cuivre de plus gros calibre ($\approx 30\text{nm}$). De plus, *Escherichia coli* (bacille Gram négatif) est plus impacté par les nanoparticules d'oxyde de cuivre que le *Staphylococcus aureus* (bactérie en amas de coques Gram positif et catalase positif), démontrant ainsi l'influence de la différence de membrane entre les bactéries Gram positives et Gram négatives sur la résistance aux espèces réactives de l'oxygène (58).

Plus dans l'actualité, la pandémie mondiale de COVID-19 causée par le virus connu sous le nom de coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2), a donné lieu à de nouvelles expérimentations sur des stratégies de prévention qui peuvent être rapidement mises en place pour atténuer les risques d'infection. L'Organisation Mondiale de la Santé a déclaré que "la transmission fomite est considérée comme un mode de transmission probable du SRAS-CoV-2" (59).

D'autres recherches autour de revêtements antimicrobiens ont été menées. Ces revêtements sont basés sur un adhésif polydopamine avec une fine couche de cuivre ou avec une suspension de particules d'oxyde de cuivre. Il en résulte que la combinaison polydopamine avec une fine couche de cuivre tue >99,99 % des *Pseudomonas aeruginosa* et 99,18 % des *Staphylococcus aureus* résistants à la Méthicilline en seulement 10 min et inactive 99,98 % du virus SARS-CoV-2 en 1 h. De plus, la combinaison polydopamine avec une suspension de particules d'oxyde de cuivre tue 99,94 % de *Pseudomonas aeruginosa* et 96,82 % de *Staphylococcus aureus* résistants à la Méthicilline en 10 min et inactive 99,88 % de SARS-CoV-2 en 1h (60).

Pour résumer, le mécanisme d'action antimicrobien du cuivre ou de l'oxyde de cuivre est une combinaison de trois voies :

- la destruction par contact pour laquelle le microorganisme doit physiquement entrer en contact avec l'ingrédient actif ;
- la libération d'ions cuivre Cu^+ , Cu^{2+} , et éventuellement d'hydroxydes et/ou d'oxydes d'ions de cuivre qui dépendra de la présence d'autres ions. Ceci sont généralement cationiques et peuvent interagir avec des biomolécules anioniques telles que l'ADN, ARN (Acide ribonucléique), certains lipides, parties de protéines ;
- la génération d'espèces réactives de l'oxygène notamment de l'anion superoxyde, des radicaux hydroxyle et du peroxyde d'hydrogène.

Le cuivre est un élément indispensable à l'hématopoïèse et au métabolisme du fer. Cette action s'explique par le fait que :

- Cet oligoélément favorise l'absorption intestinale du fer, important pour la protéine de transport de l'oxygène, l'hémoglobine (4) (61) (47).
- La céruloplasmine, glycoprotéine de 135 kDa transportant 6 atomes de cuivres possède une activité enzymatique de type oxydasique vis-à-vis du fer. Elle oxyde le fer ferreux Fe^{2+} /fer héminique (forme du fer qui est associée à l'hémoglobine) en fer ferrique Fe^{3+} /fer non héminique (forme du fer de réserve et de transport). Cette oxydation permet la mobilisation à partir des tissus de réserve et son transport dans l'organisme. La céruloplasmine est synthétisée et sécrétée au niveau hépatique sous forme d'une holoprotéine (protéine constituée exclusivement par des acides aminés) et le cuivre y est incorporé au cours de la biosynthèse. En absence de cuivre, elle ne possèdera pas d'activité oxydase et sera rapidement dégradée. Cette ferroxidase a donc un rôle essentiel dans le métabolisme du fer (4) (61) (47) (62) (45).
- La cytochrome-oxydase va réduire le fer ferrique Fe^{3+} en fer ferreux Fe^{2+} . Cette étape est indispensable à l'incorporation du fer dans la protoporphyrine, intermédiaire de la biosynthèse de l'hème (4) (61) (47). Cette enzyme est un complexe multihétéromérique de 13 sous-unités et nécessite deux atomes de cuivre pour un assemblage et un fonctionnement corrects (45).

Cette implication dans l'hématopoïèse explique pourquoi il est possible d'observerchez un patient carencé en cuivre une anémie microcytaire hyposidérémique (4) (47).

En rhumatologie et en dermatologie, le cuivre assure la solidité ainsi que la qualité des os et des articulations, mais aussi la résistance et la souplesse des tissus conjonctifs du cartilage osseux et du derme. En effet, ce dernier garantit l'intégrité du collagène et de l'élastine via son rôle de cofacteur de la lysyl-oxydase, amine oxydase dépendante du cuivre fonctionnant dans le remodelage de la matrice extra-cellulaire et dans la réticulation du collagène. Cette biocatalyse entraîne une oxydation des résidus lysine des molécules de collagène et d'élastine avant la formation des ponts covalents entre les molécules de collagène et entre les molécules d'élastine (4) (5) (43) (45). Un déficit en LOX aurait donc un impact sur tous les organes contenant du tissu conjonctif (peau, os, vaisseaux sanguins...), et entrainerait indirectement une dégénérescence du système nerveux central causée par des modifications de l'élasticité des artères (45).

Le cuivre intervient dans la mélanogenèse, puisque celui-ci est indispensable à l'enzyme cupro-dépendante qu'est la tyrosinase. Il joue donc un rôle essentiel dans la synthèse de mélanines dans les mélanocytes uvéaux et cutanées, et donc dans la pigmentation de la peau et des yeux (4) (63).

Le cuivre est impliqué dans la régulation de la synthèse de neurotransmetteurs ainsi que dans le maintien de l'intégrité de la myéline. En effet, la dopamine β -hydroxylase, enzyme localisée dans les vésicules de sécrétion des terminaisons nerveuses et dans la médullaire adrénaline, utilise le cuivre et la vitamine C comme cofacteurs. Cette enzyme intervient dans la biosynthèse des catécholamines, en convertissant la dopamine en noradrénaline puis en adrénaline. Une réduction de l'activité de la dopamine β -hydroxylase serait responsable d'une dégénération du système nerveux central et de symptômes comme l'ataxie, l'hypotension, l'hypothermie et une diarrhée (4) (5) (45).

De plus, par le biais de la céramide galactisyl-transférase, le cuivre permet la synthèse de la myéline (phospholipide engainant les neurones et permettant ainsi d'augmenter la vitesse de propagation de l'influx nerveux et la transmission d'un plus grand nombre de messages électriques) (4) (5).

Enfin, comme développé dans la partie 1.2.4, le cuivre a une fonction de cofacteur de la superoxyde dismutase. Cette enzyme est l'un des principaux systèmes de défense antioxydants contre l'anion superoxyde (O_2^-). Le cuivre contribue donc aux mécanismes de défense anti-radicalaire de l'organisme (1) (29) (45).

2.1.4. Carences et surcharges en cuivre :

2.1.4.1. Valeurs biologiques et nutritionnelles et sources nutritionnelles :

D'après l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), les besoins nutritionnels moyens et les références nutritionnelles pour la population sont les suivants :

Tableau I : BNM et RNP en cuivre chez les hommes et femmes de plus de 18 ans (64).

	BNM	RNP
Homme adulte de plus de 18 ans	1,0 mg/j	1,3 mg/j
Femme adulte de plus de 18 ans	0,8 mg/j	1,0 mg/j

Les lignes directrices pour l'apport quotidien en cuivre sont les suivantes :

Tableau II : Lignes directrices pour l'apport quotidien en cuivre (65).

	Âge (ans) ou période de temps	Valeurs en µg
Nourrissons	0,0-0,6	200
	0,7-1,0	220
Enfants	1-3	340
	4-8	440
Hommes	9-13	700
	14-18	890
	19-30	900
	31-50	
	51+	
Femmes	9-13	700
	14-18	890
	19-30	900
	31-50	
	51+	
	Femmes enceintes	1000
	Allaitantes	1300

L'ensemble du corps humain ne contient que 80 à 150 mg de cuivre. Le foie, le cerveau (surtout dans les régions pigmentées comme le locus niger et le coeruleus) et le rein sont les trois organes les plus riches en cuivre. L'absorption gastro-intestinale et l'excrétion biliaire assurent presque exclusivement le maintien de la teneur physiologique en cuivre (45). Les teneurs en cuivre et sa biodisponibilité sont très variables suivant les aliments, et leur état (crus, cuits, ...). Les aliments les plus riches en cuivre sont le foie, les coquillages et crustacés, les noix et le chocolat. Ce tableau, fait à partir de la table de composition nutritionnelle des aliments Ciquel de l'ANSES, présente les teneur moyenne en cuivre en mg/100g d'aliments :

Tableau III : Composition en cuivre de certains aliments selon le CIQUAL de l'ANSES (66).

Aliments	Teneur moyenne en cuivre (mg/100g)
Foie de veau cru	22
Foie de veau cuit	20,1
Cacao non sucré en poudre soluble	3,9
Noix de cajou grillée non salée	2,2
Escargot cuit	2,3
Noisette	1,7
Chocolat noir à 70% cacao minimum	1,6
Graine de sésame	1,58
Graine de tournesol	1,5
Boisson lactée, lait fermenté ou yaourt à boire	< 0,1

2.1.4.2. Carences en cuivre acquises :

Les carences acquises sont relativement rares chez l'Homme (45). En effet, dans le cas où les mécanismes génétiques contrôlant le métabolisme du cuivre sont normaux, une carence alimentaire est rarement responsable d'une carence en cuivre

Les causes comprennent notamment :

- La carence sévère en protéines au cours de l'enfance notamment chez les bébés prématurés avec un faible poids de naissance. En effet, le bilan cuprique étant négatif durant les premiers mois de vie (besoins importants et alimentation lactée pauvre en cuivre), les nouveaux nés sont donc dépendants de leurs réserves hépatiques (stock principal de cuivre constitué durant les derniers mois de gestation). Or, le foie des prématurés avec un faible poids de naissance étant bien plus petit qu'un foie de nouveau-né normal, leurs réserves hépatiques seront bien plus basses (45) (67).
- Les diarrhées infantiles persistantes habituellement associées à un régime alimentaire constitué uniquement de lait (67).
- Les patients souffrant de malabsorption sévère (sprue, mucoviscidose, maladie cœliaque, ...) ou sous nutrition parentérale totale (45) (67).
- La chirurgie bariatrique, visant à modifier, chez le patient obèse morbide la façon dont les aliments sont absorbés par le système digestif (67).
- L'apport excessif en zinc et fer qui vont diminuer l'absorption gastrointestinale du cuivre (45) (67).

Les manifestations cliniques sont peu spécifiques (anomalie de la calcification osseuse, myélopathie, neuropathie avec symptômes similaires à la carence en vitamine B12, anémie hypochrome non sensible à la supplémentation en fer). Le diagnostic se fera via le dosage de la cuprémie (valeur normale moyenne : 1200 mg/L +/- 300 mg/L soit 18,7 mmol/L +/- 4,6 mmol/L), et de la céruloplasmine (valeur normale moyenne : 270 à 630 mg/L soit 1,7 à 3,9 mmol/L) (45) (67).

2.1.4.3. Carence en cuivre héréditaire ou maladie de Menkes :

La maladie de Menkes est une maladie congénitale rare liée à l’X (1 personne sur 300 000 en Europe, principalement des hommes). Elle concerne, le métabolisme du cuivre, et s'accompagne de manifestations multi-systémiques sévères, caractérisées principalement par une neurodégénérescence progressive et des anomalies marquées du tissu conjonctif. Les cas de femmes atteintes du syndrome de Menkes sont rares, et peuvent s'expliquer par le phénomène d'inactivation aléatoire du chromosome X (45).

La caractéristique pathognomonique est l'aspect anormal des cheveux dits en « fils de fer » et clairsemés. Celle-ci se manifeste pendant la période néonatale et est due à des mutations du gène ATP7A codant pour la protéine de transport du cuivre (environ trois cents mutations ont été rapportées à ce jour) (68). La plupart des enfants atteints meurent avant l'âge de 10 ans, cependant la durée de vie peut être prolongée avec des soins médicaux adaptés et l'administration de cuivre (67) (68).

Le diagnostic de cette pathologie est idéalement fait avant l'âge de 2 semaines et est basé sur la détection de taux sériques faibles de cuivre et de céruloplasmine. La méconnaissance de ce syndrome et la variabilité phénotypique rendent le diagnostic difficile. D'autres tests sont en cours de développement pour pallier au manque de précision des méthodes de diagnostics actuelles.

Un traitement précoce, basé sur l'administration sous-cutané de 250 µg d'histidine de cuivre 2 fois par jour à l'âge d'1 an, puis 1 fois par jour après la première année permettrait d'améliorer le pronostic. Cependant, malgré un diagnostic et un traitement précoce, de nombreux enfants ont un développement neurologique anormal (67) (68).

2.1.4.4. Intoxications au cuivre acquises :

L'intoxication acquise est rare. Elle peut être due à l'ingestion et/ou à l'absorption de cuivre en quantité excessive. Elle peut se traduire par des nausées, des vomissements, une diarrhée, un goût métallique, une ulcération de la muqueuse intestinale, une nécrose hépatique, un ictère, une hémoglobinurie, une hématurie et une oligurie. Une anémie hémolytique et une anurie peuvent survenir en cas d'intoxication plus sévère due à l'ingestion dans un but suicidaire le plus souvent de quantités de l'ordre des grammes de sels de cuivre ou à l'absorption de grandes quantités à travers la peau (pansements saturés par une solution de sel de cuivre sur une brûlure étendue). Le diagnostic nécessite souvent une biopsie hépatique permettant de montrer des corps hyalins de Mallory (résidus irréguliers correspondant à des agrégats de filaments au sein des cellules hépatiques). Une chélation voire un lavage gastrique dans les cas d'ingestion de quantités excessives constituent les principaux traitements des intoxications (45) (69).

2.1.4.5. Intoxication au cuivre héréditaire ou maladie de Wilson :

Elle correspond à une anomalie autosomale récessive du métabolisme du cuivre touchant les hommes et les femmes (1 personne sur 30 000 en est atteinte). Il s'agit d'un trouble de l'excrétion du cuivre dû à une mutation du gène ATP7B (s'exprimant principalement dans les cellules hépatiques) codant pour la protéine ATP7B ou protéine Wilson. La mutation entraîne une accumulation toxique de cuivre dans les cellules, notamment dans le foie et le cerveau (45) (70).

Il existe globalement 3 formes de manifestations cliniques :

- La forme hépatique, pour presque la moitié des cas, et en particulier chez l'adolescent, correspond à une hépatite, ou une cirrhose chronique ou une insuffisance hépatique. L'évolution est assez lente mais une hépatite fulminante est aussi possible dans certains cas extrêmes (45) (70).
- La forme neurologique correspond à des troubles des mouvements résultant d'une atteinte de la région cérébrale contrôlant les mouvements coordonnés et se traduit par des troubles pyramidaux (avec signe de Babinski uni- ou bilatéral), extrapyramidaux et des signes cérébelleux. Elle touche environ 40% des patients, en particulier le jeune adulte (45) (70).
- La forme psychiatrique se manifeste par des troubles du comportement avec notamment perte du contrôle émotionnel, difficultés de concentration, dépression et insomnies (45).

Cependant, chez 5 à 10% des patients, le premier symptôme est l'apparition d'un anneau de Kayser-Fleischer de couleur dorée ou verdâtre (dû aux dépôts de cuivre dans la cornée). Ce symptôme associé à des troubles neurologiques ou à une réduction de la céruloplasmine est presque pathognomonique de la maladie de Wilson (70).

La variabilité des signes cliniques, rend compliqué le diagnostic. Globalement, celui-ci repose sur l'association de signes cliniques et des résultats d'analyses biologiques mettant en évidence des anomalies (cupriurie augmentée systématiquement, cuprémie et céruloplasminémie basses dans 90 % des cas, élimination fécale du cuivre diminuée, surcharge en cuivre au niveau hépatique (souvent confirmée par une biopsie du foie), cérébral et parfois rénal) (45) (71).

La prise en charge la plus efficace consiste à administrer un chélateur du cuivre, associé à un régime alimentaire pauvre en cuivre (45). Le pronostic est pour la plupart des cas bon (excepté si le stade de la maladie est avancée avant le début du traitement.) (70).

2.2. Le Fer :

2.2.1. Généralités :

Vingt-sixième élément du tableau de Mendeleïev, le fer, est quantitativement l'oligoélément le plus abondant de l'organisme. Il est retrouvé dans l'organisme à 70% sous forme de cation bivalent Fe^{2+} /fer ferreux/fer héminique, et à 30% sous forme de cation trivalent Fe^{3+} /fer ferrique/fer non héminique. Le fer ferrique est contenu principalement dans les aliments d'origine végétale (légumes, algues, ...) tandis que le fer ferreux est présent dans les aliments d'origine animale (viande, poisson, ...). La seule source en fer pour l'Homme est l'alimentation (3) (4).

Le fer, est essentiel au fonctionnement de l'organisme car impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques dont le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus et l'érythropoïèse. De plus, il est nécessaire à la fabrication de la myoglobine (protéine de stockage de l'oxygène dans le muscle), et d'enzymes impliquées dans la respiration et la synthèse de l'ADN (3) (4).

Le fer sous forme libre est très toxique lorsqu'il est présent en excès. La surcharge en fer provoque de graves conséquences. Les teneurs en fer doivent donc être suivies au niveau systémique (3) (4) (48).

2.2.2. Métabolisme du fer :

L'absorption intestinale du fer, principalement sous la forme de fer ferreux/héminique, se déroule au niveau du duodénum et de la partie haute du jéjunum via le transporteur des métaux divalents n°1 (Divalent Metal Transporter 1 ou DMT1) (3). Le fer ferrique devra dans un premier temps être réduit en fer ferreux par les réductases des entérocytes puis sera pris en charge par le transporteur DMT1. L'expression de ce transporteur DMT1 est modulée, d'une part, par le fer du bol alimentaire et d'une autre part, par le statut en fer de l'organisme (48) (72) (73) (74).

Une fois dans l'entérocyte, c'est le couple ferroportine-héphaestine, localisé au pôle basal de l'entérocyte, qui sera impliqué dans l'export entérocytaire du fer. L'héphaestine est une ferroxidase permettant l'oxydation du fer ferreux en fer ferrique après l'export du fer par la ferroportine (ou IREG1), permettant alors sa prise en charge par la transferrine plasmatique (48) (74).

La distribution du fer dans l'organisme via le courant sanguin fait intervenir la transferrine. Il s'agit d'une β -globuline synthétisée dans le foie et sécrétée dans le plasma. Elle possède deux sites de liaison capables de prendre chacun en charge un atome de fer ferrique (le fer complexé à la transferrine est non toxique pour l'organisme, contrairement au fer libre). D'autres systèmes indirects peuvent être impliqués dans le transport du fer. C'est le cas notamment de l'haptoglobine (liant l'hémoglobine) et l'hémopexine (liant l'hème libre provenant de l'hémolyse intravasculaire des érythrocytes) (48) (74).

Le stockage hépatique du fer est assuré par la ferritine, protéine de stockage intracellulaire, retrouvée aussi au niveau plasmatique. Le foie est l'organe de réserve principal de cet oligoélément. La ferritine est un hétéropolymère de 24 sous-unités pouvant accueillir en son centre jusqu'à 4 500 atomes de fer sous forme ferrique (48) (74).

L'organisme ne possède aucun moyen pour éliminer le fer absorbé en excès. Il pourra uniquement éviter les surcharges en contrôlant finement l'absorption intestinale et le recyclage macrophagique du fer (72). L'hepcidine est une hormone hyposidérémiantes synthétisée par le foie et présente dans les entérocytes et les macrophages. Cette dernière régule la quantité de fer au niveau plasmatique. En effet, quand le statut en fer est trop important, elle se lie à la ferroportine inhibant ainsi son absorption intestinale et sa libération par les entérocytes et les macrophages (74). Les macrophages de la moelle osseuse, de la rate et du foie, phagocytent les globules sénescents (défectueux ou vieillissants) et récupèrent le fer sous forme de fer ferreux Fe^{2+} (74).

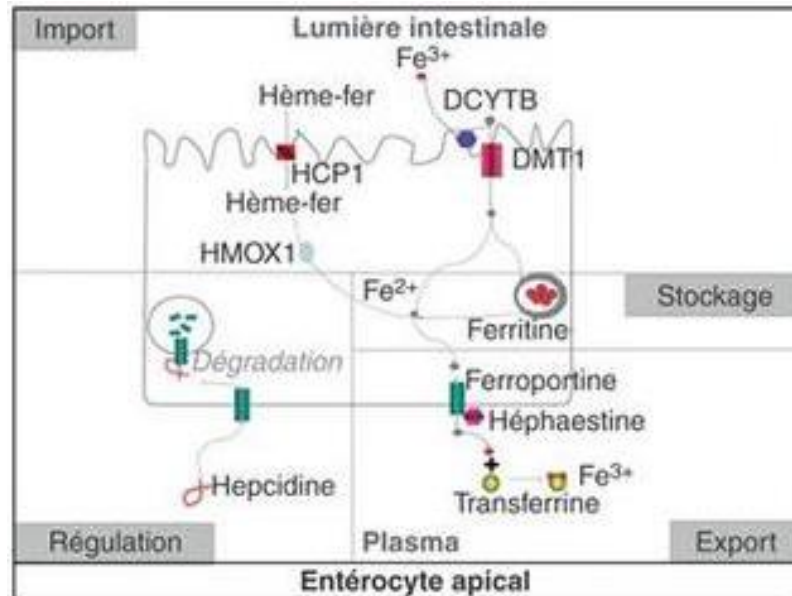


Figure n°5 : Métabolisme du fer dans l'entérocyte (74).

2.2.3. Rôle dans l'organisme :

Le fer est un oligoélément fondamental pour de nombreuses fonctions biologiques vitales, et notamment la respiration cellulaire puisqu'il est le centre actif de l'hémoglobine et de la myoglobine (3).

L'hémoglobine est la protéine des globules rouges assurant le transport de l'oxygène du poumon vers les tissus et le retour du gaz carbonique des tissus vers le poumon. Elle se compose d'une partie protéique (la globine) et de quatre pigments porphyriques contenant chacun un atome de fer ferreux Fe^{2+} . L'hème est constitué de deux sous-unités $\alpha 1$ et $\alpha 2$ et de deux sous-unités $\beta 1$ et $\beta 2$ (structuellement similaires et à peu près de la même taille) formant deux dimères nommés $\alpha 1\beta 1$ et $\alpha 2\beta 2$. Chaque sous-unité adopte une conformation spatiale leur donnant une forme globuleuse et ménageant une poche de liaison pour l'hème. Cette configuration permet au Fe^{2+} de lier l'oxygène ou d'autres composés qui agissent comme des inhibiteurs compétitifs affectant la liaison de l'oxygène (l'ion nitrite, l'oxyde nitrique, le monoxyde de carbone, le cyanure, le monoxyde de soufre, et le sulfure). Ces composés se fixent avec parfois avec une affinité plus élevée que l'oxygène, les rendant ainsi hautement toxiques pour l'Homme (l'affinité de liaison de l'hémoglobine pour le monoxyde de carbone est 240 fois supérieure à celle de l'oxygène) (75) (76). La synthèse de l'hémoglobine a lieu dans le cytoplasme des érythroblastes médullaires en voie de maturation (4).

La myoglobine quant à elle est une protéine de structure de la cellule musculaire squelettique et myocardique, impliquée dans le transport et le stockage de l'oxygène. Elle est constituée d'une unique chaîne peptidique organisée en huit hélices alpha qui s'enroulent autour d'une poche centrale contenant l'hème avec l'atome de fer unique. Ce dernier site constitue le site de liaison de l'oxygène ou d'autres composés. Elle est produite dans les fibres musculaires striées et les myocytes cardiaques, et représente approximativement 1 à 2 % de la masse musculaire squelettique. Sans le fer ferreux, il serait impossible à l'hémoglobine et à la myoglobine de fixer l'oxygène. Une carence en fer est donc synonyme d'anémies hypochromes (4) (77).

Le fer joue aussi un rôle d'activateur de réactions enzymatiques. Ces enzymes sont qualifiées d'enzymes hémiques ou non hémiques (4). Ainsi le fer :

- Participe à la destruction des peroxydes en stimulant des catalases (4). La catalase est une enzyme catalysant la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire. Celle-ci comporte quatre sous-unités avec pour chacune, une molécule d'hème liant du fer ferrique Fe^{3+} . Cette structure quaternaire est indispensable à l'activité de l'enzyme. On la trouve essentiellement dans les peroxysomes et les hématies, lieux de production principal du peroxyde d'hydrogène (78).
- Permet le transport des électrons au sein de la chaîne respiratoire mitochondriale, notamment en agissant comme cofacteur des cytochromes, mais aussi en entrant dans la structure d'enzymes indispensables au système respiratoire mitochondrial (NADH cytochrome c réductase, succinate cytochrome c réductase, ...) (3) (4) (79) (80) .
- Participe à la synthèse de l'ADN en activant la ribonucléotide réductase au niveau des ribosomes et du noyau de la cellule (3) (4).

2.2.4. Carences et surcharges en fer :

2.2.4.1. Valeurs biologiques et nutritionnelles et sources nutritionnelles :

D'après l'ANSES, les besoins nutritionnels moyens et les références nutritionnelles pour la population sont les suivants :

Tableau IV : BNM et RNP en Fer chez les hommes et femmes de plus de 18 ans et chez les enfants de 6 mois à 17 ans (81).

	BNM	RNP
Homme adulte de plus de 18 ans	6 mg/j	11 mg/j
Femme adulte de plus de 18 ans	7 mg/j	Entre 11 et 16 mg/j
Enfants de 6 mois à 17 ans	Entre 3 et 8 mg/j	Entre 4 et 13 mg/j

La référence nutritionnelle pour la population correspond à un apport de 11 mg par jour de fer chez les femmes adultes ayant des pertes menstruelles faibles à modérées ou ménopausées. Elle s'élève à 16mg par jour chez les femmes adultes ayant des pertes menstruelles abondantes, enceintes ou allaitantes (81).

Les lignes directrices pour l'apport quotidien en fer sont les suivantes :

Tableau V : Lignes directrices pour l'apport quotidien en cuivre (65).

	Âge (ans) ou période de temps	Valeurs en µg
Nourrissons	0,0-0,6	0,27
	0,7-1,0	11
Enfants	1-3	7
	4-8	10
Hommes	9-13	8
	14-18	11
	19-30	8
	31-50	
	51+	
Femmes	9-13	8
	14-18	15
	19-30	18
	31-50	
	51+	8
	Femmes enceintes	27
	Allaitantes	9

Des mécanismes complexes assurent un maintien optimal des concentrations intracellulaires et circulantes du fer, permettant ainsi de protéger l'organisme des conséquences d'une surcharge en fer. Cependant, les pertes en fer ne sont pas régulées, mais sont limitées grâce à un recyclage du fer contenu dans les globules rouges. La régulation aura lieu au niveau de l'absorption intestinale et de la gestion des réserves. Les pertes et les apports seront ainsi équilibrés ce qui permettra in fine de répondre à l'accroissement des besoins en fer dans certaines situations physiologiques (grossesse, allaitement ou croissance). Le fer héminique est présent seulement dans la chair animale et constitue environ 15-20% du fer alimentaire (selon les espèces et les morceaux de viandes), alors que le fer non héminique est présent dans la plupart des aliments (animale ou végétale). Les populations les plus à risque de carence en fer sont les populations dont les besoins sont élevés du fait de leur croissance (nourrissons, enfants, femmes enceintes), de fortes pertes (pertes menstruelles abondantes, pathologies associées à des saignements) ou du fait d'une mauvaise absorption (inflammation ou infection par exemple). Les principales sources alimentaires de fer sont le foie, la viandes, le poisson et les fruits de mer, les légumineuses, les noix, les céréales, le jaune d'œuf et les légumes à feuilles vertes (81).

Tableau VI : Composition en cuivre de certains aliments selon le CIQUAL de l'ANSES (66).

Aliments	Teneur moyenne en cuivre (mg/100g)
Boudin noir	22,8
Chocolat noir	22,8
Curry en poudre	19,1
Son de riz	18,5
Poivre noir en poudre	17
Foie de volaille cuit	12
Foie de veau cuit	4,5

2.2.4.2. Carence en fer :

Selon Organisation Mondiale de la Santé, « 2 milliards de personnes – soit plus de 30% de la population mondiale – souffrent d'anémie, principalement en raison d'une carence en fer » (82). La carence en fer est la carence minérale la plus fréquente dans le monde. Celle-ci se développe par stades. Dans un premier temps, lorsque les besoins en fer sont supérieurs aux apports, un épuisement progressif des réserves de fer est observé (plus les stocks diminueront, plus l'absorption du fer alimentaire augmentera par compensation). Puis la carence finira par altérer la synthèse des globules rouges, et enfin par provoquer une anémie microcytaire (volume globulaire moyen du globule rouge inférieur à la normale), voire un dysfonctionnement des enzymes cellulaires dans les formes sévères et prolongées (83).

Nous parlons d'anémie quand le taux d'hémoglobine est : inférieur à 13 g/dL pour les hommes, inférieur à 12g/dL pour les femmes, inférieur à 11 g/dL pour les femmes enceintes à partir de la fin du second semestre, et inférieur à 15 g/dL pour les nouveau-nés dans les premières semaines de vie. Les symptômes de l'anémie sont les suivants : fatigue, perte d'endurance, dyspnée, faiblesse, vertiges et pâleur de la peau (83). La carence en fer peut aussi causer des picas, correspondant à un désir anormal et fort de manger des substances non alimentaires (poussières, peinture, cendres, ...) et de se ronger les ongles. Elle est aussi associée au syndrome des jambes sans repos (83).

La réalisation d'un hémogramme, ainsi que la mesure des taux de ferritine, de fer sérique, et éventuellement la mesure de la saturation de la transferrine (capacité de fixation du fer) seront nécessaires au diagnostic de la carence en fer. Les taux de fer et de ferritine auront tendance à être faible, et la capacité de fixation du fer sera élevée (83).

Le traitement reposera sur des conseils diététiques afin d'augmenter la consommation d'aliments riches en fer, sur une supplémentation en fer ainsi que sur une prise en charge de la cause si celle-ci est pathologique (83).

2.2.4.3. Intoxication au fer :

Une accumulation dans l'organisme de fer peut avoir plusieurs étiologies, le traitement martial à doses excessives ou de durée trop importante par exemple, la répétition de transfusions sanguines, ou l'hépatopathie alcoolique. Elle peut aussi provenir d'une affection héréditaire potentiellement létale dans laquelle le fer est absorbé en excès telle que l'hémochromatose. Cette accumulation toxique entraîne des vomissements, une diarrhée et des lésions du tube digestif ainsi que d'autres organes. L'évaluation clinique ainsi que la mesure de la concentration sérique du fer et de la ferritine constituent la base du diagnostic. Une intoxication au fer sera prise en charge via un chélateur liant le fer et excrété dans l'urine, la déféroxamine (84).

3. Les oligoéléments en officine :

3.1. Laboratoire Avène :

C'est en 1974 que Pierre Fabre, pharmacien et botaniste castrais, reprend l'établissement thermal près de la Source Sainte-Odile dans l'Hérault, et commença ses études sur l'eau thermale d'Avène. Il s'agit d'une eau pure, de composition unique et invariable, protégée et surveillée, issue des profondeurs de la roche (trajet souterrain allant jusqu'à 1 500 mètres de profondeur), lui permettant ainsi de se charger en divers minéraux et oligoéléments, qui jaillit au griffon de la source Sainte-Odile (85).

Un contrôle par 3 instances indépendantes, un prélèvement en profondeur, des conduits en acier inoxydable, et un débit constant garantissent la qualité de cette eau. Il s'agit d'une eau active de faible minéralisation (266 mg/L), très riche en silicate et en oligoéléments (notamment en zinc, cuivre, sélénium, cadmium, ...), bactériologiquement pure, avec un profil bicarbonaté, calcique et magnésien, et un pH neutre. Cet ensemble de substances actives est issu d'une microflore ancestrale, fragile, et spécifique, Aqua dolomiaie (85).

L'eau thermale d'Avène constituera la base des produits Avène pour ses propriétés apaisantes et anti-irritantes et sera incorporée systématiquement dans ces derniers. Elle est particulièrement indiquée pour les peaux sensibles, hypersensibles, allergiques ou irritées. Elle peut être utilisée au quotidien pour parfaire le démaquillage, calmer le feu du rasage, apaiser après un acte esthétique superficiel, ou en cas d'inconfort, de coups de soleil, ou sur les fesses de bébé. Plus spécifiquement en dermatologique, l'eau thermale d'Avène est recommandée en cas d'irritations, de sensations de démangeaisons, en accompagnement des sécheresses sévères aux traitements (dermatite atopique, eczéma, psoriasis), en post traitement médicamenteux desséchants (en oncologie par exemple) ou en cas de séquelles de brûlures et de cicatrices. Outre l'eau thermale, les laboratoires Avène utilisent des oligo-éléments sous forme de sels (85).

Les produits de la gamme Cicalfate⁺ sont utilisées pour apaiser, assainir et favoriser la réparation des peaux sensibles et/ou irritées via l'utilisation :

- d'un actif à effet pansement qui favorise le processus de réparation des couches supérieures de l'épiderme, le C⁺-Restore™ ;
- de la combinaison de sulfate de cuivre et de sulfate de zinc aux propriétés assainissant et participant à la limitation de la prolifération bactérienne ;
- de l'eau thermale d'Avène pour apaiser les peaux irritées et lésées ;
- des silicates d'origine naturelle qui accélèrent la réparation des plaies suintantes grâce à leur fort pouvoir absorbant (notamment dans les lotions asséchante).

La gamme est composée de 4 produits complémentaires :

- la lotion asséchante réparatrice antibactérienne pour les plaies/lésions superficielles suintantes (accélération de l'assèchement des lésions au niveau des plis cutanés) ;
- la crème réparatrice Cicalfate⁺, utilisée pour les petites irritations/plaies/lésions du quotidien dans le but de maintenir les plaies saines durant le processus de renouvellement de la peau ou pour les cicatrices ;
- la crème isolante réparatrice pour les mains,
- l'émulsion réparatrice post-acte. Cette gamme convient à tous les membres de la famille (86).

3.2. Autres laboratoires de Dermo-cosmétique :

Tout comme les laboratoires Avène, les laboratoires Uriage, La Roche Posay, et Bioderma utilisent une eau thermale naturellement riche en oligo-éléments dans la composition de leurs produits pour ses propriétés anti-irritantes, apaisantes.

Chez La Roche Posay par exemple, nous retrouvons la gamme EFFACLAR, indiquée pour éliminer les imperfections et pour limiter la brillance des peaux à tendance acnéique. En plus de l'eau thermale riche en sélénium (anti-inflammatoire pour les peaux grasses fragiles), bicarbonates (action antiseptique contre les excès de sébum et la propagation bactérienne), silicates (effet matifiant pour atténuer la brillance de la peau), nous retrouvons du calcium, du zinc et du cuivre essentiels au renouvellement cellulaire pour favoriser la cicatrisation. Cette gamme est riche en produit, chacun d'entre eux s'adapte à un profil de peau grasse ou à tendance acnéique, et sont destinés à des utilisations diverses : nettoyage de la peau au quotidien (démaquillant, élimination des excès de sébum, élimination des impuretés, réduire la taille et l'obstruction des pores, réhydrater la peau, ...), élimination des imperfections sévères ou des pores obstrués, et élimination de l'aspect brillant de la peau (87).

La gamme CICAPLAST elle, utilise l'association du cuivre, zinc et du manganèse pour une réparation épidermique de qualité dans les cas de peaux endommagées et irritées (crevasses, petites plaies, brûlures ou peau ayant suivi un traitement dermatologique) ou pour les cicatrices (88).

La gamme SEROZINC, a été mise en place pour nettoyer et améliorer la texture de l'épiderme des peaux intolérantes (peau mixte, grasse ou à tendance acnéique). Elle permet de diminuer les imperfections cutanées via l'action du sulfate de zinc. Ce dernier agit en prévention pour empêcher l'accumulation de toxines qui favorisent la formation de l'acné, mais contribue également à limiter la sécrétion de sébum (dont la production est exacerbée chez les peaux mixtes et grasses), à renforcer la protection de la peau contre les infections et à faciliter la cicatrisation des lésions cutanées grâce à ses propriétés anti-bactériennes, et à atténuer et apaiser les rougeurs de l'épiderme via ses propriétés anti-inflammatoires (notamment pour les peaux irritées, ou pour calmer le feu du rasoir) (89).

3.3. Laboratoire Nutergia :

En 1989, le pharmacien biologiste Claude Lagarde monta ce qui est aujourd'hui le 3^{ème} laboratoire français sur le marché des compléments alimentaires (90). Ce laboratoire est le 1^{er} à avoir associé les bienfaits des plantes et des oligo-éléments dans une gamme appelée phytominéraux. Ainsi, Nutergia propose 13 phytominéraux :

- ERGY-EPUR, complément alimentaire utilisé pour ses propriétés de détoxifiant hépatique. Il contient du chardon marie et du desmodium qui protègent le foie et neutralisent les radicaux libres, de l'artichaut et du boldo qui agissent sur la phase 2 de conjugaison du métabolisme hépatique, et une association de zinc, de cuivre et de molybdène qui sont des cofacteurs des enzymes de détoxification hépatique (91).
- ERGY-OPTYL, complément alimentaire utilisé pour le soutien de la fonction oculaire dans lequel nous retrouvons de la myrtille qui favorise la circulation oculaire et participe à l'amélioration de la vision nocturne, du cassis qui est utilisé avec la myrtille pour une bonne circulation du sang dans les micro-vaisseaux, du ginkgo qui contribue à une bonne vision, de l'olivier et du sélénium pour leur rôle de protecteur vis à vis du stress oxydatif, et du zinc pour le maintien d'une vision normale (92).
- ERGY-VEINE, complément alimentaire contenant du marron d'inde, de la vigne rouge et du mélilot pour faciliter la microcirculation et limiter les sensations de jambes lourdes, des extraits de raisin fournissant des polyphénols permettant d'améliorer le fonctionnement de la paroi interne des vaisseaux, mais aussi du manganèse, du cuivre et du sélénium qui participent à la protection des cellules contre le stress oxydatif (93).
- ERGY-DESMODIUM, complément alimentaire contenant du desmodium qui favorise le fonctionnement hépatique, neutralise les radicaux libres générés, et possède un rôle de protecteur hépatique, ainsi que du sélénium pour une protection contre le stress oxydatif et du molybdène, cofacteur des enzymes de détoxification hépatique (94).
- ERGY-CALM, complément alimentaire utilisant l'aubépine pour ses propriétés relaxantes et calmantes, la mélisse pour le bien être physique, la ballote pour la détente et du magnésium qui contribue à des fonctions psychologiques normales (95).
- ERGY-DIGEST, complément alimentaire contenant de l'artichaut, du romain, et de la bardane pour faciliter la digestion, mais aussi du zinc qui participent au métabolisme normal des sucres, des graisses, et des protéines (96).

- ERGY-MUNYL, complément alimentaire contenant de l'échinacée, du plantain, des extraits de pépins de pamplemousse et du romarin qui renforcent les défenses de l'organisme, mais aussi de l'olivier qui avec le plantain et l'échinacée participe au bon fonctionnement des voies respiratoires supérieures. De plus, nous retrouvons du cuivre et du zinc pour un fonctionnement normal du système immunitaire (97).
- ERGY-TONYL, complément alimentaire dynamisant contenant du ginseng, du maté, de l'éleuthérocoque pour optimiser les capacités mentales et physiques, et du zinc pour le soutien des fonctions cognitives (98).
- ERGY-CRANBERRYL, complément alimentaire utilisant la cranberry et le solidago pour le maintien d'un système urinaire sain (notamment en prophylaxie des infections urinaires), de l'hibiscus, de la prêle, de la bruyère pour soutenir les fonctions d'éliminations rénales, du manganèse, du cuivre, et du sélénium pour la protection des cellules contre le stress oxydatif (99).
- ERGY-DRAINE, complément alimentaire à base de reine des prés, d'aubier de tilleul et de cassis pour favoriser l'élimination rénale, d'artichaut pour une détoxification hépatique. De plus, le cassis aide au contrôle du poids, et le chrome participe au maintien d'une glycémie normale (100).
- ERGY-PHYTUM, complément alimentaire contenant du cassis et du bambou pour le confort articulaire, de l'harpagophytum et de l'ortie pour maintenir la souplesse des articulations et des tendons, et du manganèse qui contribue à la formation des tissus conjonctifs (dont le cartilage) et au maintien d'une bonne ossature (101).
- ERGY-FEMINA, complément alimentaire pour le bien-être féminin au cours du cycle menstruel via l'utilisation de l'alchémille et du gattilier, contenant aussi du magnésium pour réduire la fatigue. A noter que le gattilier contribue à diminuer les désagréments liés à la ménopause (102).
- ERGY-PAR, complément alimentaire contenant du noyer et de la gentiane pour le bon fonctionnement du tractus intestinal, du gingembre et du thym pour aider à la digestion et à résister face aux micro-organismes. Enfin, le chrome et le sélénium sont là pour protéger les cellules du stress oxydatif (103).

De plus, ce laboratoire, expert en oligonutrition depuis 1989, propose une gamme spécifique avec exclusivement des oligo-éléments et/ou des minéraux. En effet OLIGOMAX regroupe 10 complexes synergiques enrichis avec un dosage approprié d'un ou de plusieurs oligoéléments et/ou minéraux. Nous retrouvons :

- OLIGOMAX zinc et silicium pour un système ostéoarticulaire de bonne qualité (104).
- OLIGOMAX manganèse et cuivre pour le fonctionnement normal du système immunitaire (105).
- OLIGOMAX sélénium comme complexe antioxydant, qui contribue à la protection des cellules contre le stress oxydatif, ainsi qu'au fonctionnement normal du système immunitaire (106).
- OLIGOMAX magnésium qui contribue à réduire la fatigue et au bon fonctionnement du système nerveux (107).
- OLIGOMAX iode pour le fonctionnement normal de la glande thyroïde et la production normale des hormones thyroïdiennes (108).
- OLIGOMAX fer pour réduire la fatigue, et pour prévenir ou traiter les carences en fer (109).
- OLIGOMAX molybdène pour le métabolisme normal des acides aminés soufrés (110).
- OLIGOMAX chrome pour le maintien d'une bonne glycémie et pour le métabolisme normal des macronutriments notamment le sucres et les graisses (111).
- OLIGOMAX zinc pour qui contribue à la protection des cellules contre le stress oxydatif, au fonctionnement normal du système immunitaire et au maintien d'une peau saine, d'ongles et des cheveux de bonne qualité (112).
- OLIGOMAX multiminéral pour le bien être général regroupant du zinc, du fer, du cuivre, du manganèse, du sélénium, du chrome, et du molybdène (113).

De nombreux autres produits possèdent dans leur composition des oligoéléments, que ce soit pour la vitalité, l'équilibre digestif, le système ostéoarticulaire, les défenses naturelles, le sommeil, l'équilibre nerveux, la détente, la circulation, la détoxification, le bien être de la femme, les enfants, les préparations protéinées, ou pour les sportifs (90).

3.4. Laboratoire NHCO :

Les laboratoires NHCO Nutrition® sont des laboratoires de compléments alimentaires créés en 2008, qui fournissent de nombreux produits pour l'immunité, la vitalité, le sommeil, le stress, les articulations, le système cardiovasculaire, le confort féminin et masculin, la détoxification, les performances intellectuelles, la vision et pour la nutrition. Ces laboratoires utilisent notamment 3 oligo-éléments (le zinc, le fer, et le chrome) sous une forme particulière rendant leur assimilation par l'organisme meilleure par rapport aux sels de minéraux : les oligoéléments amino-chélatés. La chélation consiste à combiner un oligoélément à un acide aminé. NHCO utilise la chélation dans le but d'augmenter la biodisponibilité de l'oligoélément pour avoir un effet physiologique maximum lors de son utilisation par les cellules. De plus, la chélation permet de protéger l'oligoélément à travers le tractus gastro-intestinal, mais aussi de le stabiliser grâce à la formation de liaisons covalentes avec l'acide aminé (absence de réactions avec d'autres molécules). L'assimilation par l'organisme étant meilleure, la tolérance sera augmentée, et les inconforts digestifs fortement diminués. NHCO chélate ses oligoéléments via 2 formes, bisglycinate (correspondant à deux molécules de glycine liées par des liaisons covalentes à l'oligoélément) et picolinate (correspondant à la liaison de l'oligoélément à 2 groupements carbonate de formule chimique $C_6H_4NO_2$) (114). Ainsi, nous pouvons citer :

- Le zinc sous forme de bisglycinate conseillé pour le bon fonctionnement du système immunitaire, et le maintien d'une peau, de cheveux, et d'ongles normaux.
- Le fer sous forme de bisglycinate conseillé pour la formation des globules rouges et de l'hémoglobine, pour réduire la fatigue et contribuer à une fonction cognitive normale.
- Le chrome sous forme de picolinate pour le maintien d'une bonne glycémie et pour le métabolisme normal des macronutriments notamment le sucres et les graisses

3.5. Autres laboratoires utilisant les oligoéléments :

Les officines possèdent une grande diversité de laboratoires utilisant les oligoéléments, laissant ainsi aux pharmaciens un vaste choix pour conseiller au mieux leurs patients et valoriser les oligoéléments comme produits conseils. Puresse, Solgar, Pileje, Gynéfam, Arkopharma, Boiron, Granion, Labcatal, Alvityl, Forte-pharma, Aragan, Pediakid, Pharm-nature et bien d'autres encore, constituent un vrai arsenal pharmaceutique. Ce grand nombre de laboratoires démontre l'intérêt croissant pour les oligoéléments tant leur potentiel thérapeutique est grand, et permet aux pharmaciens de s'adapter au changement d'attitude des Français concernant la santé avec l'essor de l'automédication et le recours au conseil pharmaceutique.

Conclusion

Malgré leur présence en très faible quantité dans l'organisme (teneur inférieure à 1 mg/kg de poids corporelle), les oligoéléments sont indispensables à de nombreuses fonctions physiologiques et biologiques. Apportés par l'alimentation car non synthétisables par l'organisme, ils jouent un rôle de biocatalyseurs dans de nombreuses réactions métaboliques (cofacteurs enzymatiques et hormonales). En outre, ils participent à la structure chimique de composés comme des vitamines ou des hormones, possèdent une activité de régulation de canaux ioniques, contribuent aux systèmes de défense de l'organisme, et ils possèdent une action sur la structure des tissus.

Une alimentation de bonne qualité, et correspondant aux recommandations, permet à elle seule de couvrir tous les besoins quotidiens en oligoéléments. Néanmoins, la teneur en oligoéléments des aliments est très variable. De plus, le mode conservation, le mode de cuisson, mais aussi les capacités digestives modifient considérablement la biodisponibilité des oligoéléments apportés à l'organisme. Certaines situations physiologiques et/ou pathologiques provoquent une augmentation des besoins, et/ou une augmentation des pertes en oligoéléments. Ces changements aboutissent à des déficiences puis à des carences si les apports ne sont pas augmentés en conséquence. Un excès d'apport en oligoéléments peut aussi engendrer certaines manifestations métaboliques et situations pathologiques. Pour ces raisons, les apports doivent être contrôlés et encadrés par un professionnel de santé, en particulier lors de conditions physiopathologiques modifiant les besoins. Le pharmacien est, dans cet optique, un acteur majeur dans la prise en charge et la prévention des déficits en oligoéléments.

L'avancée de la science dans sa globalité, mais également des moyens techniques d'investigation, de l'analyse chimique, ou encore le caractère indispensable à l'organisme des oligoéléments, et la recherche constante de moyens pour prévenir les troubles ou pour optimiser une thérapie, placent indéniablement l'oligothérapie dans l'arsenal de la médecine et de la pharmacie moderne.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,

Christiane FORESTIER

Le Président du Jury

Paul-Olivier ROUZAIRE

Références bibliographiques

1. Oligoéléments : Collège des Enseignants de Nutrition [Internet]. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_11/site/html/cours.pdf
2. Berger MM, Roussel AM. Complémentation ou supplémentation en oligo-éléments : qui, pourquoi, comment ? Nutr Clin Métabolisme. mai 2017;31(2):93-102.
3. Brigo B. La logique des oligoéléments « Questions-réponses ; Propriétés et applications thérapeutiques ; Schémas de synthèse ». Ariete Edizioni srl. FRANCE: BOIRON; 1993. 408 p.
4. SCTRICK L. L'oligothérapie exactement « Traité de l'utilisation thérapeutique des oligoéléments et macroéléments minéraux ». Roger Jollois. Limoges; 1991. 312 p.
5. Douart JP. L'oligothérapie en pathologie fonctionnelle. Données scientifiques et cliniques. Maloine. France: Maloine; 1994. 293 p.
6. Berthélémy S. Les oligoéléments, généralités et macroéléments. Actual Pharm. 2008;6.
7. Javillier M, Polonovski J, Florquin M, Boulanger P, Lemoigne M, Roche J, et al. Traité de Biochimie générale Tome I premier fascicule « Composition chimique des organismes ». 1959^e éd. Masson et Cie; 706 p.
8. Gabriel Bertrand [Internet]. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: https://www.academie-sciences.fr/pdf/eloges/bertrand_notice.pdf
9. Pratique sportive et oligoéléments: conséquences nutritionnelles. Sci Sports. 1 janv 1996;11(4):211-22.
10. Physiology and metabolism of essential trace elements: An outline. Clin Endocrinol Metab. 1 août 1985;14(3):513-43.
11. Prasad AS, Meftah S, Abdallah J, Kaplan J, Brewer GJ, Bach JF, et al. Serum thymulin in human zinc deficiency. J Clin Invest. 1 oct 1988;82(4):1202-10.
12. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. Adv Nutr. juill 2019;10(4):696-710.
13. Wessells KR, Brown KH. Estimating the Global Prevalence of Zinc Deficiency: Results Based on Zinc Availability in National Food Supplies and the Prevalence of Stunting. PLOS ONE. 29 nov 2012;7(11):e50568.
14. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. Nutrients. 25 nov 2017;9(12):1286.

15. Frangos T, Maret W. Zinc and Cadmium in the Aetiology and Pathogenesis of Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Nutrients*. 26 déc 2020;13(1):53.
16. Chabosseau_Rutter_Zinc&Diabetes.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: https://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/45298/2/Chabosseau_Rutter_Zinc%26Diabetes.pdf
17. Kawahara M, Tanaka K ichiro, Kato-Negishi M. Zinc, Carnosine, and Neurodegenerative Diseases. *Nutrients*. 29 janv 2018;10(2):147.
18. Blasiak J, Pawlowska E, Chojnacki J, Szczepanska J, Chojnacki C, Kaarniranta K. Zinc and Autophagy in Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci*. 15 juill 2020;21(14):4994.
19. Helbecque N, Hénichart J. Les « doigts à zinc » éléments de reconnaissance de l'ADN. *médecine/sciences*. 1988;4(10):624.
20. Baudin B. Oligoéléments cofacteurs enzymatiques. *Rev Francoph Lab*. juin 2021;2021(533):18-24.
21. Fallah A, Mohammad-Hasani A, Colagar AH. Zinc is an Essential Element for Male Fertility: A Review of Zn Roles in Men's Health, Germination, Sperm Quality, and Fertilization. *J Reprod Infertil*. 2018;19(2):69-81.
22. Ali H, Ahmed M, Baig M, Ali M. Design: Prospective study. Setting: This study was carried out in the Infertility Clinic of Jinnah Postgraduate Medical Center.
23. Croxford TP, McCormick NH, Kelleher SL. Moderate Zinc Deficiency Reduces Testicular Zip6 and Zip10 Abundance and Impairs Spermatogenesis in Mice¹²³. *J Nutr*. mars 2011;141(3):359-65.
24. *Traité de Biochimie*. Editions universitaires. FRANCE: Editions universitaires; 1990. 1146 p.
25. Kennedy KJ, Taga ME. Quick guide. *Curr Biol CB*. 20 janv 2020;30(2):R55-6.
26. Koulidiati J, Sawadogo S, Sagna Y, Somda KS, Tieno H, Kafando E, et al. [Pernicious anemia: diagnosis and course in Burkina Faso]. *Med Sante Trop*. déc 2015;25(4):428-31.
27. Banerjee R, Ragsdale SW. The many faces of vitamin B12: catalysis by cobalamin-dependent enzymes. *Annu Rev Biochem*. 2003;72:209-47.
28. Manetta J. *Micronutrition et nutrithérapie. Synthèse générale à l'attention des professionnels de santé*. Sparte éditions. Montpellier: Sparte; 2014. 453 p.
29. Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide Dismutases: Role in Redox Signaling, Vascular Function, and Diseases. *Antioxid Redox Signal*. 15 sept 2011;15(6):1583-606.
30. Kondo T, Reaume AG, Huang TT, Carlson E, Murakami K, Chen SF, et al. Reduction of CuZn-Superoxide Dismutase Activity Exacerbates Neuronal Cell Injury and Edema Formation after Transient Focal Cerebral Ischemia. *J Neurosci*. 1 juin 1997;17(11):4180-9.

31. Didion SP, Ryan MJ, Didion LA, Fegan PE, Sigmund CD, Faraci FM. Increased Superoxide and Vascular Dysfunction in CuZnSOD-Deficient Mice. *Circ Res.* 15 nov 2002;91(10):938-44.
32. Baumbach GL, Didion SP, Faraci FM. Hypertrophy of Cerebral Arterioles in Mice Deficient in Expression of the Gene for CuZn Superoxide Dismutase. *Stroke.* juill 2006;37(7):1850-5.
33. Groleau J, Dussault S, Haddad P, Turgeon J, Ménard C, Chan JS, et al. Essential Role of Copper-Zinc Superoxide Dismutase for Ischemia-Induced Neovascularization Via Modulation of Bone Marrow-Derived Endothelial Progenitor Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* nov 2010;30(11):2173-81.
34. Lebovitz RM, Zhang H, Vogel H, Cartwright J, Dionne L, Lu N, et al. Neurodegeneration, myocardial injury, and perinatal death in mitochondrial superoxide dismutase-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 3 sept 1996;93(18):9782-7.
35. Gongora MC, Lob HE, Landmesser U, Guzik TJ, Martin WD, Ozumi K, et al. Loss of Extracellular Superoxide Dismutase Leads to Acute Lung Damage in the Presence of Ambient Air. *Am J Pathol.* oct 2008;173(4):915-26.
36. Cardoso BR, Ganio K, Roberts BR. Expanding beyond ICP-MS to better understand selenium biochemistry. *Metallomics.* 11 déc 2019;11(12):1974-83.
37. Kieliszek M. Selenium—Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. *Molecules.* 3 avr 2019;24(7):1298.
38. Yang WS, Stockwell BR. Ferroptosis: death by lipid peroxidation. *Trends Cell Biol.* mars 2016;26(3):165-76.
39. de Araújo LA, Addor F, Campos PMBGM. Use of silicon for skin and hair care: an approach of chemical forms available and efficacy. *An Bras Dermatol.* 2016;91(3):331-5.
40. Schwarz K. A Bound Form of Silicon in Glycosaminoglycans and Polyuronides. *Proc Natl Acad Sci U S A.* mai 1973;70(5):1608-12.
41. Li G, Cheng T, Yu X. The Impact of Trace Elements on Osteoarthritis. *Front Med.* 23 déc 2021;8:771297.
42. Ogawa Y, Kinoshita M, Shimada S, Kawamura T. Zinc and Skin Disorders. *Nutrients.* 11 févr 2018;10(2):199.
43. Alshenibr W, Tashkandi MM, Alsaqer SF, Alkheriji Y, Wise A, Fulzele S, et al. Anabolic role of lysyl oxidase like-2 in cartilage of knee and temporomandibular joints with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:179.
44. Mécanisme d'action du fluorure | dentalcare.ca [Internet]. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.dentalcare.ca/fr-ca/formation-professionnelle/cours-de-formation-continue-en-soins-dentaires/ce410/mecanisme-d-action-du-fluorure>

45. Guiraud P, Favier A, Horn N. Métabolisme du cuivre. Wwwem-Premiumcomdatatraitessgn10-29806 [Internet]. [cité 20 juill 2022]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/11661/resultatrecherche/1>
46. Les oligoéléments. :7.
47. Ruiz LM, Libedinsky A, Elorza AA. Role of Copper on Mitochondrial Function and Metabolism. *Front Mol Biosci* [Internet]. 2021 [cité 17 juill 2022];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2021.711227>
48. Nishito Y, Kambe T. Absorption Mechanisms of Iron, Copper, and Zinc: An Overview. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2018;64(1):1-7.
49. Meister TL, Fortmann J, Breisch M, Sengstock C, Steinmann E, Köller M, et al. Nanoscale copper and silver thin film systems display differences in antiviral and antibacterial properties. *Sci Rep*. 3 mai 2022;12(1):7193.
50. Ermini ML, Voliani V. Antimicrobial Nano-Agents: The Copper Age. *ACS Nano*. 27 avr 2021;15(4):6008-29.
51. D. YM. Le cuivre, nouveau rempart anti-nosocomial. *Option/Bio*. nov 2012;23(481):6.
52. D. YM. Le cuivre à l'hôpital : un antibactérien contre les infections nosocomiales. *Option/Bio*. mai 2012;23(472-473):7.
53. Site de cuivre antimicrobien | [Internet]. [cité 10 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.antimicrobialcopper.com/>
54. Bryce EA, Velapatino B, Akbari Khorami H, Donnelly-Pierce T, Wong T, Dixon R, et al. In vitro evaluation of antimicrobial efficacy and durability of three copper surfaces used in healthcare. *Biointerphases*. janv 2020;15(1):011005.
55. Studer AM, Limbach LK, Van Duc L, Krumeich F, Athanassiou EK, Gerber LC, et al. Nanoparticle cytotoxicity depends on intracellular solubility: comparison of stabilized copper metal and degradable copper oxide nanoparticles. *Toxicol Lett*. 1 sept 2010;197(3):169-74.
56. VanWinkle BA, de Mesy Bentley KL, Malecki JM, Gunter KK, Evans IM, Elder A, et al. Nanoparticle (NP) uptake by type I alveolar epithelial cells and their oxidant stress response. *Nanotoxicology*. 1 janv 2009;3(4):307-18.
57. Wang Z, Li N, Zhao J, White JC, Qu P, Xing B. CuO Nanoparticle Interaction with Human Epithelial Cells: Cellular Uptake, Location, Export, and Genotoxicity. *Chem Res Toxicol*. 16 juill 2012;25(7):1512-21.
58. Karlsson HL, Cronholm P, Gustafsson J, Möller L. Copper Oxide Nanoparticles Are Highly Toxic: A Comparison between Metal Oxide Nanoparticles and Carbon Nanotubes. *Chem Res Toxicol*. 15 sept 2008;21(9):1726-32.

59. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. [cité 14 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
60. Behzadinasab S, Williams MD, Hosseini M, Poon LLM, Chin AWH, Falkinham JO, et al. Transparent and Sprayable Surface Coatings that Kill Drug-Resistant Bacteria Within Minutes and Inactivate SARS-CoV-2 Virus. *ACS Appl Mater Interfaces*. 24 nov 2021;13(46):54706-14.
61. Le Cuivre - Médecine Intégrée [Internet]. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.printfriendly.com/p/g/SJHre8>
62. Céruléoplasmine.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0149F.pdf>
63. Passeron T, Ballotti R, Ortonne JP. Mélanogenèse. *Wwwem-Premiumcomdatatraitescos50-41792* [Internet]. [cité 20 juill 2022]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/37188/resultatrecherche/2>
64. AVIS et RAPPORTS de l'Anses.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>
65. Revue générale des minéraux - Troubles nutritionnels [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-en-min%C3%A9raux-et-intoxication-par-les-min%C3%A9raux/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-min%C3%A9raux>
66. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://ciqual.anses.fr/>
67. Carence en cuivre - Troubles nutritionnels [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-en-min%C3%A9raux-et-intoxication-par-les-min%C3%A9raux/carence-en-cuivre?query=menkes>
68. RESERVES IUTD. Orphanet: Maladie de Menkes [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=278&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Menkes&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Maladie-de-Menkes&title=Maladie%20de%20Menkes&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=278&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Menkes&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Maladie-de-Menkes&title=Maladie%20de%20Menkes&search=Disease_Search_Simple)
69. Intoxication par le cuivre - Troubles nutritionnels [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-en-min%C3%A9raux-et-intoxication-par-les-min%C3%A9raux/intoxication-par-le-cuivre>

70. Maladie de Wilson - Troubles nutritionnels [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-en-min%C3%A9raux-et-intoxication-par-les-min%C3%A9raux/maladie-de-wilson>
71. RESERVES IUTD. Orphanet: Maladie de Wilson [Internet]. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=134&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=wilson&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Maladie-de-Wilson&title=Maladie%20de%20Wilson&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=134&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=wilson&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Maladie-de-Wilson&title=Maladie%20de%20Wilson&search=Disease_Search_Simple)
72. Beaumont C. Actualités du métabolisme du fer. Wwwem-Premiumcomdatarevues02488663v30sS4S0248866309007723 [Internet]. 30 nov 2009 [cité 10 août 2022]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/233544/resultatrecherche/10>
73. Le métabolisme du fer chez l'homme – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-metabolisme-du-fer-chez-lhomme/>
74. Troadec MB, Loréal O, Brissot P. Métabolisme du fer. Wwwem-Premiumcomdatatraitessn10-40611 [Internet]. [cité 10 août 2022]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/51303/resultatrecherche/2>
75. Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. *Subcell Biochem.* 2020;94:345-82.
76. Des chercheurs rédigent des articles faisant le point sur la drépanocytose [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/gpe/dossiers/drepanocytose/html/hbstr.htm>
77. Morin C. Myoglobine. Wwwem-Premiumcomdatatraitessbioemb-48090 [Internet]. 16 mai 2007 [cité 19 août 2022]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/61115/resultatrecherche/1>
78. Baudin B. Stress oxydant et protections antioxydantes. *Rev Francoph Lab.* mai 2020;2020(522):22-30.
79. Paul BT, Manz DH, Torti FM, Torti SV. Mitochondria and Iron: Current Questions. *Expert Rev Hematol.* janv 2017;10(1):65-79.
80. Gao M, Yi J, Zhu J, Minikes AM, Monian P, Thompson CB, et al. Role of Mitochondria in Ferroptosis. *Mol Cell.* 17 janv 2019;73(2):354-363.e3.
81. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2021 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux>

82. OMS | Carences en micronutriments [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/fr/>
83. Anémie ferriprive - Hématologie et oncologie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/an%C3%A9mies-caus%C3%A9es-par-un-trouble-de-l-%C3%A9rythropo%C3%AF%C3%A8se/an%C3%A9mie-ferriprive>
84. Intoxication par le fer - Troubles nutritionnels [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-en-min%C3%A9raux-et-intoxication-par-les-min%C3%A9raux/intoxication-par-le-fer>
85. Avène : une success story à la française [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.pierre-fabre.com/fr/article/avene-une-success-story-a-la-francaise>
86. print PF digital finger. Cicalfate + | Eau Thermale Avène [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.eau-thermale-avene.fr/gamme/cicalfate>
87. Effaclar: soin peau grasse, anti imperfections [Internet]. La Roche-Posay. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.laroche-posay.fr/produits-soins/effaclar/peaux-grasses-a-imperfections-r95.aspx>
88. Crème réparatrice pour peau fragilisée - Cicaplast [Internet]. La Roche-Posay. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.laroche-posay.fr/produits-soins/cicaplast/peaux-irritees-r100.aspx>
89. Serozinc, Serozinc de La Roche-Posay [Internet]. La Roche-Posay. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.laroche-posay.fr/produits-soins/serozinc/serozinc-p820.aspx>
90. Laboratoire Nutergia® [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com>
91. ERGYEPUR – Détox hépatique - Chardon-marie, Artichaut – Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/elimination-detox/ergyepur>
92. ERGYOPTYL – Soutenir la vision et le confort visuel - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/vitalite-performances-intellectuelles/ergyoptyl>
93. ERGYVEINE – Pour en finir avec les jambes lourdes - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/circulation-antioxydants/ergyveine>

94. ERGYDESMODIUM – Digestion - Desmodium et Oligoéléments - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/elimination-detox/ergydesmodium>
95. ERGYCALM – Apaiser et réduire l'agitation - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/detente-sommeil-equilibre-nerveux/ergycalm>
96. ERGYDIGEST – Digestion - Plantes, Zinc, Molybdène - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/equilibre-digestif/ergydigest>
97. ERGYMUNYL – Echinacée, plantain et romarin - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/defenses-naturelles/ergymunyl>
98. ERGYTONYL – Fatigue physique et intellectuelle - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/vitalite-performances-intellectuelles/ergytonyl>
99. ERGYCRANBERRYL – Confort urinaire - Cranberry, Solidago - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/bien-etre-feminin/ergycranberryl>
100. ERGYDRAINE – Elimination - Reine des prés, Cassis, Chrome - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/elimination-detox/ergydraine>
101. ERGYPHYTUM – Confort articulaire – Cassis, bambou, Silicium - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/osteo-articulaire/ergyphytum>
102. ERGYFEMINA – Bien-être féminin - Alchémille, Gattilier - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/bien-etre-feminin/ergyfemina>
103. ERGYPAR – Bien-être gastro-intestinal – Gingembre - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/equilibre-digestif/ergypar>
104. OLIGOMAX Zinc-Silicium – Confort articulaire - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/osteo-articulaire/oligomax-zinc-silicium>
105. OLIGOMAX Manganèse-cuivre – Système immunitaire - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/defenses-naturelles/oligomax-manganese-cuivre>

106. OLiGOMAX Sélénium – Antioxydant - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/circulation-antioxydants/oligomax-selenium>
107. OLiGOMAX Magnésium – Réduction de la fatigue - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/detente-sommeil-equilibre-nerveux/oligomax-magnesium>
108. OLiGOMAX Iode – Bien-être général, fonction thyroïdienne - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/vitalite-performances-intellectuelles/oligomax-iode>
109. OLiGOMAX Fer – Apport de fer et d’oligoéléments - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/bien-etre-feminin/oligomax-fer>
110. OLiGOMAX Molybdène – Métabolisme des acides aminés soufrés - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/equilibre-digestif/oligomax-molybdene>
111. OLiGOMAX Chrome – Glycémie, Métabolisme des sucres - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/elimination-detox/oligomax-chrome>
112. OLiGOMAX Zinc – Immunité, Peau saine - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/defenses-naturelles/oligomax-zinc>
113. OLiGOMAX multiminéral – Bien-Etre général - Minéraux et Oligoéléments - Nutergia [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/vitalite-performances-intellectuelles/oligomax-multimineral>
114. Laboratoires NHCO Nutrition® [Internet]. NHCO - Eshop. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://nhco-nutrition.com/boutique/>

Loïc Desplanches
Thèse d'Exercice Pour Le Diplôme D'état De Docteur En Pharmacie
Université Clermont Auvergne
UFR De Pharmacie
2022

Les oligo-éléments et l'oligothérapie à l'officine.

RÉSUMÉ :

Les oligoéléments sont des éléments chimiques inorganiques (métaux ou non métaux) présents dans l'organisme à une teneur inférieure à 1 mg/kg de poids corporelle. Ils sont indispensables à de nombreuses fonctions physiologiques et biologiques. Ces corps simples, non synthétisables par l'organisme, doivent être apportés par l'alimentation. Le pharmacien d'officine peut ainsi avoir un rôle de conseil nutritionnel pour prévenir ou solutionner les déficiences et les carences. Cependant, lorsque l'alimentation rend impossible un retour à des apports recommandés, une complémentation adaptée, notamment par voie orale, semble nécessaire. Les officines ont accès à une grande diversité de laboratoires proposant des oligoéléments, laissant ainsi aux pharmaciens un vaste choix pour conseiller leurs patients et valoriser les oligoéléments comme produits conseils. Ce grand nombre de laboratoires démontre l'intérêt croissant pour les oligoéléments en tant que solution alternative permettant de prévenir certaines anomalies métaboliques ou accompagner certains traitements. Les pharmaciens doivent aussi s'adapter au changement d'attitude des Français concernant la santé avec l'essor de l'automédication et le recours à l'officine.

MOTS CLÉS : Oligoéléments ; Oligothérapie ; Officine ; Cuivre ; Fer ; Conseils

JURY :

Directeur : M. Stéphane WALRAND	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Président : M. Paul-Olivier ROUZAIRE	Maitre de conférences - Praticien hospitalier, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand.
Membres : Mme Bénédicte PERETON	Maitre de conférences associé, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Mme Michèle BREUIL	Docteur en Pharmacie, Clermont-Ferrand
M. Philippe COULON	Docteur en Pharmacie, Clermont-Ferrand