

2024-2025

**Thèse**

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

**La complémentation en  
oligoéléments à l'officine et le  
rôle du pharmacien dans  
l'oligothérapie**

**MACQUERON Diane**

Né le 08 Septembre 1998 à Mantes-La-Jolie  
(78)

Sous la direction du Docteur PECH Brigitte

Membres du jury

Pr Marchais Véronique | Président

Dr Pech Brigitte | Directeur

| Co-Directeur

Dr Sarazin Philippe | Membre

| Membre

| Membre

Soutenue publiquement le :  
13 Décembre 2024



**FACULTÉ  
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) **Diane Macqueron**  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **11 / 11 / 2024**

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

**Doyen de la Faculté :** Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :** Pr Sébastien

Faure

**Directeur du département de médecine :** Pr Cédric Annweiler

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIQUE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine

JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine

URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoît	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFJESSICA	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine

NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

<b>ATER</b>		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
<b>PRCE</b>		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	Santé
<b>PAST-MAST</b>		
AUBRUCHET Hélène	OFFICINE	Pharmacie
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
MARSAN-POIROUX	COMMUNICATION	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
<b>PLP</b>		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
<b>AHU</b>		
CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
ROBIN Julien	DISPOSITIFS MEDICAUX	Pharmacie



A **Madame Brigitte Pech**, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir accompagné durant ces deux dernières années. Merci pour votre confiance, votre investissement et vos encouragements qui m'ont permis d'aller jusqu'au bout, malgré les nombreux rebondissements. Je vous souhaite une belle retraite, profitez-en bien elle est méritée.

A **Monsieur Philippe Sarazin**, merci pour le temps que vous m'avez accordé pour relire et corriger mon travail. J'étais très heureuse d'échanger avec vous et de pouvoir bénéficier de votre expertise sur le sujet. Vos précieux conseils m'ont permis d'approfondir et éclaircir certains points très intéressants. Un grand merci également de vous être rendu disponible pour assister à la soutenance et faire parti du jury malgré votre emploi du temps bien chargé.

A **Madame Véronique Marchais**, merci pour votre disponibilité et d'avoir accepté de présider cette soutenance. Merci pour les riches enseignement en bactériologie/virologie dont j'ai pu bénéficier lors de mon cursus pharmaceutique.

A la **team pharma**, Alix et Philippine, qui s'est formée comme une évidence dès les premiers jours sur les bancs de la fac. Merci pour ces six années inoubliables à vos côtés dont je ne garderai que des bons souvenirs : des centaines d'heures de TP souvent tournées à la catastrophe grâce à notre maladresse, des milliers d'heures de cours mal assise à se tortiller dans tous les sens, des ordis tout pourris sans batterie à faire péter des câbles, des séances de révision ou plutôt de découverte du cours la veille des examens, des fous rires inarrêtables dans les blocs vitrés de la BU, des centaines de beignets au chocolat engloutis, des sub15 et des sub30 à gogo parce que c'est quand même vachement bon, des ballades mycologiques dans les jolies forêts angevines à en perdre la prof pour profiter encore un peu, des cours d'informatique cauchemardesques dont vous êtes mes sauveuses n°1, des soirées post-partiels plus que méritées, coudre ton voile de mariée Alix 2j avant le jour J au bord de la Maine en toute insouciance... et ce n'est qu'une infime partie de tout ce que je pourrai raconter. Sans oublier notre merveilleuse amitié qui s'est révélée au cours de toutes ces années et qui nous a déjà fait vivre tellement de bons moments. La vie étudiante à Angers avec vous et tous les copains a été un vrai bonheur difficile à décrire. Petite pensée pour notre Julon et le crew des toubibs.

A toute l'équipe de la **pharmacie du Centre** à Laval, qui m'a accueilli chaque année pour mes stages et dernièrement encore ces 6 derniers mois. En plus de m'avoir si bien intégré, merci d'avoir pris le temps de me former, de me transmettre toutes vos connaissances, votre savoir-faire, et votre passion pour ce beau métier que j'espère réussir à exercer dignement. Merci pour votre bonne humeur et votre humour sans relache qui me manqueront beaucoup... !

A mon mari, **Gab**, qui m'a toujours encouragé dès les premiers partiels jusqu'aux derniers mots de cette thèse. Cette soutenance tant attendue sera la fin d'un long chapitre ainsi qu'un nouveau départ pour ma vie pro dont nous avons tous les deux hâte. Merci pour tes compétences d'informaticien qui m'ont épargné de longues heures de travail et surtout d'énervement.

A mon **papa** et mes frères et sœurs, **Louis, Alice et Renaud**, mes seuls et uniques colocataires que cela soit à Laval ou à Angers. Chaque année qui débutait avec un nouvel habitant à l'appart me rappelait que je n'avais pas choisi les études les plus courtes. Bien que les tâches ménagères n'aient pas toujours été équitablement réparties, je conserve la palme d'or du rangement et de l'éparpillement d'assiettes dans (presque) toutes les pièces.

A ma **maman**, la reine des pharmaciennes, qui serait certainement fière de sa fille aujourd'hui, enfin je l'espère car j'ai tout fait pour.

A ma **belle-famille**, qui a suivi cette thèse de très près depuis ses premières ébauches. Merci pour vos encouragements et votre soutien sans faille qui m'ont été d'une grande aide.

A tous mes **amis**, des quatre coins de la France, qui n'en peuvent plus d'entendre parler de cette thèse interminable.

# Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>12</b>
<b>1. Généralités sur l'oligothérapie .....</b>	<b>14</b>
1.1. Naissance de l'oligothérapie .....	14
1.2. L'oligothérapie aujourd'hui .....	15
<b>2. Généralités sur les oligoéléments.....</b>	<b>17</b>
2.1. Définition d'un oligoélément.....	17
2.2. Rôles biologiques des oligoéléments .....	18
2.3. Mécanismes d'action .....	20
2.3.1. Action sur l'activité enzymatique .....	20
2.3.2. Action au niveau hormonale .....	22
2.3.3. Action au niveau des systèmes de défense de l'organisme .....	23
2.3.4. Action sur les fonctions vitaminiques.....	25
2.3.5. Action sur la structure des cellules et des tissus .....	26
2.3.6. Action sur l'oxygénation du corps .....	28
2.3.7. Action sur la beauté de la peau, des cheveux et des ongles.....	29
2.3.8. Action sur le métabolisme glucidique et lipidique.....	30
2.3.9. Action au niveau des membranes cellulaires .....	32
2.4. Métabolisme des oligoéléments .....	33
2.4.1. Absorption des oligoéléments.....	33
2.4.2. Variation de la biodisponibilité des oligoéléments selon les aliments .....	34
2.4.3. Variation de la biodisponibilité des oligoéléments selon les compléments alimentaires .....	37
a) Formes inorganiques .....	37
b) Formes organiques.....	38
2.4.4. Transport sanguin .....	39
2.4.5. Stockage tissulaire .....	40
2.4.6. Excrétion .....	41
2.5. Marqueurs du statut en oligoélément .....	41
2.6. Références nutritionnelles.....	42
2.6.1. Besoins nutritionnels .....	42
2.6.2. Références nutritionnelles pour la population (RNP).....	43
2.6.3. Limites supérieures de sécurité (LSS) .....	44
2.6.4. Apport satisfaisant (AS).....	45
2.7. Sources d'apports alimentaires.....	45
<b>3. L'oligothérapie et ses différentes approches.....</b>	<b>46</b>
3.1. Approche catalytique ou fonctionnelle .....	46
3.1.1. Diathèse I – « Allergique ».....	47
3.1.2. Diathèse II – « Hyposthénique » .....	48
3.1.3. Diathèse III – « Dystonique » .....	49
3.1.4. Diathèse IV – « Anergique » .....	49
3.1.5. Syndrome de « désadaptation » .....	51
3.2. Approche nutritionnelle dans la lutte des déficits .....	53
3.2.1. Facteurs génétiques .....	54
a) La maladie de Menkès .....	54
b) L'acrodermatite entérohépatique .....	57
3.2.2. Facteurs nutritionnels.....	58
3.2.3. Facteurs physiologiques.....	61
a) Nourrissons, enfants et adolescents .....	61
b) Femmes enceintes et allaitantes .....	64
c) Personnes âgées .....	67
d) Sportifs à activité physique intense .....	78
3.2.4. Facteurs pharmacologiques et iatrogènes .....	80
a) Interactions entre oligoéléments.....	80



b)	Interactions avec certaines vitamines .....	80
c)	Interactions médicamenteuses .....	81
d)	Tabagisme et alcoolisme .....	85
3.2.5.	Facteurs pathologiques .....	86
3.3.	Approche pharmacologique .....	87
<b>4.</b>	<b>Règles de base pour la délivrance et le conseil en oligothérapie .....</b>	<b>89</b>
4.1.	Différences entre complémentation et supplémentation en oligoéléments .....	89
4.2.	Voies d'administration et formes galéniques .....	90
4.3.	Moment de prise .....	91
4.4.	Durée du traitement .....	91
4.5.	Effets indésirables .....	92
4.6.	Oligoéléments et réglementation .....	92
4.6.1.	Produits à statut médicament .....	93
4.6.2.	Produits à statut complément alimentaire .....	94
<b>5.</b>	<b>La place des oligoéléments à l'officine .....</b>	<b>96</b>
5.1.	Laboratoire GRANIONS® .....	96
5.1.1.	Les ampoules buvables : une formulation efficace .....	98
5.2.	Laboratoire NUTERGIA® .....	99
5.3.	Autres produits disponibles sur le marché .....	102
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>117</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>118</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>		<b>126</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX .....</b>		<b>127</b>
<b>ANNEXES .....</b>		<b>129</b>

## Liste des abréviations

**AINS** : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

**AOS** : Acide Orthosilicique

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANC** : Apport Nutritionnel Conseillé

**ANSES** : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**ARA II** : Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II

**AS** : Apport Satisfaisant

**ATP** : Adénosine Triphosphate

**BNM** : Besoin Nutritionnel Moyen

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication

**Ca** : Calcium

**CNO** : Compléments Nutritionnels Oraux

**Cr** : Chrome

**CRP** : Protéine C Réactive

**Cu** : Cuivre

**DCYTB** : *Duodenal Cytochrome B*

**DGCCRF** : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

**DMT1** : *Divalent Metal Transporter 1*

**EAO** : Espèces Activées de l'Oxygène

**EI** : Effets Indésirables

**EFSA** : *European Food Safety Authority*

**Fe** : Fer

**F** : Fluor

**FTG** : Facteur de Tolérance au Glucose

**GPX** : Glutathion Peroxydase

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**I** : Iode

**IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IPP** : Inhibiteur de la Pompe à Protons

**K** : Potassium

**LOAEL** : *Lowest Observed Adverse Effect Level*

**LSS** : Limite Supérieure de Sécurité

**MNA** : *Mini Nutritionnal Assessment*

**MMTS** : Monométhylsilanetriol

**Mn:** Manganèse

**Na :** Sodium

**NCA:** Nutrition Cellulaire Active

**NK :** *Natural killer*

**NOAEL :** *No Observable Adverse Effect Level*

**OE :** Oligo-élément

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé

**PNNS :** Programme Nutrition National Santé

**RGO :** Reflux Gastro Oesophagien

**RNP :** Référence Nutritionnelle pour la Population

**Se:** Sélénium

**SOD :** Super Oxyde Dismutase

**TBG :** *Thyroxine Binding Globulin*

**TFG :** Taux de Filtration Glomérulaire

**TSH :** *Thyroid Stimulating Hormone*

**VD :** Voltage Dépendant

**Zn :** Zinc

## Introduction

De nos jours, le pharmacien doit répondre à une forte demande d'automédication avec une patientèle qui sollicite de plus en plus l'utilisation de médecines appelées alternatives, complémentaires voire « naturelles ». Outre l'homéopathie, la phytothérapie et l'aromathérapie, le pharmacien peut faire le choix de se tourner vers l'oligothérapie, moins connue des patients, mais qui peut se révéler très utile pour combler les carences en ces précieux oligoéléments vitaux pour l'organisme. L'oligothérapie peut faire l'objet d'une utilisation thérapeutique de premier recours ou bien d'une association aux médicaments allopathiques. Présents à l'état naturel dans l'alimentation, les oligoéléments sont également utilisés comme principe actif donnant lieu à l'oligothérapie. Aujourd'hui, malgré encore quelques zones d'ombre, le rôle essentiel des oligoéléments dans divers mécanismes biologiques est bien connu et leurs actions sur l'équilibre et le fonctionnement général du métabolisme ont été prouvées. En dépit de l'abondance de l'offre alimentaire dans les pays industrialisés, des déficits d'apports et de statut ont été fréquemment décrits au cours des dernières décennies dans plusieurs groupes de la population générale. Ces troubles présentent des conséquences non négligeables à la fois en termes de santé publique et de santé individuelle. La première étape du plan de lutte contre les déficits en oligoéléments est bien sûr le conseil nutritionnel. Néanmoins, lorsque ces derniers se révèlent impossibles à corriger par l'alimentation (déficits trop importants, besoins augmentés, troubles d'absorption, nutrition artificielle...), le recours aux compléments alimentaires et/ou aux médicaments enrichis en oligoéléments se révèle indispensable. C'est particulièrement dans cette situation que le rôle du pharmacien s'inscrit.

Ainsi, dans quels cas le pharmacien d'officine peut-il conseiller une complémentation en oligoéléments et quels sont les moyens dont il dispose pour adapter son conseil ? En quoi la formation des pharmaciens sur le sujet de l'oligothérapie est-elle favorable pour les patients ?

Les deux premières parties de ce travail de recherche bibliographique sont consacrées aux généralités sur l'oligothérapie puis sur les oligoéléments. Ensuite, le troisième point met en avant les trois grandes approches de l'utilisation des oligoéléments et le rôle du pharmacien pour chacune d'elles. S'en suivent les règles de base à connaître pour la pratique de l'oligothérapie à l'officine, avec notamment une explication sur les statuts réglementaires des produits, les différentes voies d'administration, les moments de prise à privilégier, la durée des traitements, etc. Enfin, la dernière partie a pour but de présenter et comparer les différents compléments alimentaires riches en oligoéléments qui peuvent être rencontrés en officine.

Le champ d'application de l'oligothérapie et le choix de compléments alimentaire proposés sur le marché étant très vastes, il a été décidé, dans un souci de cohérence et de concision, de se focaliser uniquement sur les aspects de cette thérapeutique qui sont en relation avec sa pratique officinale.

# 1. Généralités sur l'oligothérapie

## 1.1. Naissance de l'oligothérapie

Depuis l'Antiquité, on a constaté que l'eau stockée dans des récipients en argent restait potable plus longtemps. Ainsi, l'argent était utilisé pour purifier l'eau de boisson bien avant que ses propriétés bactéricides soient scientifiquement prouvées. Le cuivre, de son côté, était utilisé pour fabriquer des bracelets destinés à soulager les douleurs articulaires. La Bible et l'Odyssée mentionnent également l'utilisation du soufre pour désinfecter les habitations, un minéral que les Romains employaient pour traiter les affections cutanées. Les Égyptiens, quant à eux, avaient remarqué que le zinc appliqué sur des plaies favorisait la cicatrisation. Au Moyen Âge, le moine Basile Valentin aurait réussi à soigner des goitres chez ses patients en utilisant des éponges marines, riches en iode. (1)

Tous pratiquaient en réalité l'oligothérapie sans en avoir conscience ni en comprendre les bases scientifiques. Ce n'est qu'à la fin du XIXe siècle que l'histoire de l'oligothérapie commença véritablement. Gabriel Bertrand (1867-1962), chimiste et biologiste français, travaillait en tant que chercheur à l'institut Pasteur sur la composition des tissus vivants ainsi que sur les réactions qui caractérisent leurs activités biologiques. Ses travaux s'avèrent décisifs en 1894 lorsqu'il démontra l'existence de traces de minéraux et mit en lumière leur rôle essentiel comme biocatalyseurs dans la biologie animale et végétale. Gabriel Bertrand les baptise oligoéléments parce qu'ils sont présents en quantités infimes dans l'organisme. L'opinion de l'époque estimait que les éléments minéraux présents sous forme de traces constituaient des impuretés. En réponse, Gabriel Bertrand affirma que « *l'organisme apparait comme une sorte d'oligarchie dans laquelle d'énormes masses d'éléments passifs sont dominées par un petit nombre d'éléments catalyseurs* ». (2)

Cependant, ce n'est qu'à partir de 1912 et grâce aux nouveaux moyens techniques permettant de les mettre en évidence et de mieux les caractériser que la biochimie commence à reconnaître l'importance de l'infiniment petit et à faire une place progressivement croissante aux oligoéléments.

Cette phrase brève écrite par Gabriel Bertrand au siècle dernier constitue aujourd'hui le point de départ de la science des oligoéléments d'où sont parties, dans diverses directions, les trois voies principales de l'oligothérapie : catalytique, nutritionnelle et pharmacologique.



La voie la plus ancienne a été tracée par le médecin français Jacques Ménétrier (1908-1986) dans les années 30 avec l'avènement de l'oligothérapie catalytique. Il distingue quatre grands modes réactionnels généraux ou « diathèses ». A chacune de celles-ci correspond un oligoélément régulateur, qui, administré à faible dose mais pondérale, est capable de corriger les altérations fonctionnelles du patient.

Puis dans les années 50, une deuxième voie est tracée par la Science de l'Alimentation et c'est ainsi que naît l'oligothérapie nutritionnelle. Elle classe les oligo-éléments en distinguant les essentiels et les non essentiels, définit la fonction physiologique de chaque élément simple, décrit les altérations spécifiques, biochimiques et cliniques, suite à une carence et fixe les besoins quotidiens moyens en fonction de conditions spécifiques aux individus.

La troisième voie, dite « pharmacologique », naît de l'utilisation des oligoéléments comme médicaments à doses plus élevées que les précédentes. (3)

## **1.2. L'oligothérapie aujourd'hui**

Indispensables à la vie, les oligoéléments ont de tout temps été utilisés, mais ils ont été relégués au second plan avec l'avènement de la pharmacologie moderne et la découverte de nouveaux médicaments. De plus en plus d'effets secondaires avec les médicaments de synthèse ayant été constatés, les oligoéléments sont peu à peu revenus sur le devant de la scène. L'oligothérapie est vue par les patients comme une thérapie « naturelle » car les molécules impliquées sont des molécules naturellement présentes dans le corps humain.

Le grand retour de l'oligothérapie est aussi le résultat de l'accélération sans précédent des connaissances en biochimie des dernières décennies (fonctionnement enzymatique, biologie moléculaire, immunologie, endocrinologie...).

L'oligothérapie suscite un intérêt croissant en raison du fort potentiel thérapeutique des oligoéléments. Les avancées récentes dans la recherche de traitements pour des maladies contemporaines telles que les cancers, l'Alzheimer ou encore les maladies infectieuses, se heurtent aux limites des approches médicamenteuses classiques. Par exemple, la résistance aux antibiotiques, dont de nouveaux mécanismes de résistance apparaissent et se propagent dans le monde entier, compromettent notre capacité à traiter les maladies infectieuses courantes. (4) Pour faire face à ces nouveaux défis, on se tourne vers des alternatives innovantes. Que ce soit par des thérapies géniques, de l'immunothérapie ou de la radiothérapie, l'objectif est d'obtenir des actions plus ciblées sur les maladies, tout en préservant les tissus sains environnants. Grâce à son action précise au sein des cellules et sur des réactions enzymatiques essentielles,

l'oligothérapie contribue également à cette approche ciblée. Ainsi, un meilleur ciblage des traitements permet de réduire de nombreux effets secondaires, offrant des molécules mieux tolérées pour des résultats toujours plus optimaux. (5)

L'oligothérapie consiste à administrer dans l'organisme des oligoéléments, généralement à faibles doses, pour améliorer l'état de santé général d'un patient. Elle optimise les besoins de l'organisme et donc son fonctionnement, ce qui contribue en parallèle à prévenir certaines maladies.

Le recours à cette thérapeutique se fait dans les principaux cas suivants :

- Pour prévenir ou soigner des maladies fonctionnelles selon la théorie des diathèses formulée par le docteur Jacques Ménétrier.
- Pour prévenir un déficit en oligoéléments: ceci peut être justifié dans des situations connues pour nécessiter un besoin plus important en oligoéléments ;
- Pour compenser un déficit en oligoéléments : si la carence est installée, cela permet de rétablir un taux normal en oligoéléments et de restaurer ainsi un fonctionnement idéal de l'organisme ;
- Pour obtenir un effet thérapeutique en complément d'un traitement allopathique dans le cadre d'une maladie. (1)

## 2. Généralités sur les oligoéléments

### 2.1. Définition d'un oligoélément

Du grec « oligo » qui signifie « peu », un oligo-élément est un élément de nature minérale, présent naturellement dans le corps humain en très faible quantité ou à l'état de traces ( $< 0,01\%$  du poids corporel), de l'ordre du microgramme ou du milligramme. C'est pourquoi on utilise aussi (surtout chez les anglo-saxons) le terme « d'éléments traces » pour les dénommer. Appartenant aux métalloïdes, ils se situent parmi les éléments de transition dans la classification de Mendeleiev.

Tableau périodique des éléments chimiques

Le tableau périodique des éléments chimiques est présenté avec une coloration par groupes. Les groupes sont indiqués par des numéros 1 à 18 en haut et à droite. Les éléments sont classés par périodes (1 à 7) et par groupes (1 à 18). Les éléments de transition (groupe 3 à 10) sont colorés en vert. Les éléments du groupe 11 (Cu, Ag, Au) sont colorés en orange. Les éléments du groupe 12 (Zn, Cd, Hg) sont colorés en bleu. Les éléments du groupe 13 (B, Al, Ga, In, Tl) sont colorés en jaune. Les éléments du groupe 14 (C, Si, Ge, Sn, Pb) sont colorés en vert. Les éléments du groupe 15 (N, P, As, Sb, Bi) sont colorés en orange. Les éléments du groupe 16 (O, S, Se, Te, Po) sont colorés en rouge. Les éléments du groupe 17 (F, Cl, Br, I, At) sont colorés en violet. Les éléments du groupe 18 (He, Ne, Ar, Kr, Xe, Rn) sont colorés en bleu. Les éléments du groupe 1 (H, Li, Na, K, Rb, Cs, Fr) sont colorés en rouge. Les éléments du groupe 2 (Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra) sont colorés en orange. Les éléments du groupe 3 (Sc, Y, La, Ac) sont colorés en vert. Les éléments du groupe 4 (Ti, Zr, Hf, Rf) sont colorés en orange. Les éléments du groupe 5 (V, Nb, Ta, Db) sont colorés en vert. Les éléments du groupe 6 (Cr, Mo, W, Sb) sont colorés en orange. Les éléments du groupe 7 (Mn, Tc, Re, Bh) sont colorés en vert. Les éléments du groupe 8 (Fe, Ru, Rh, Hs) sont colorés en orange. Les éléments du groupe 9 (Co, Rh, Ir, Mt) sont colorés en vert. Les éléments du groupe 10 (Ni, Pd, Pt, Ds) sont colorés en orange. Les éléments du groupe 11 (Cu, Ag, Au) sont colorés en orange. Les éléments du groupe 12 (Zn, Cd, Hg) sont colorés en bleu. Les éléments du groupe 13 (B, Al, Ga, In, Tl) sont colorés en jaune. Les éléments du groupe 14 (C, Si, Ge, Sn, Pb) sont colorés en vert. Les éléments du groupe 15 (N, P, As, Sb, Bi) sont colorés en orange. Les éléments du groupe 16 (O, S, Se, Te, Po) sont colorés en rouge. Les éléments du groupe 17 (F, Cl, Br, I, At) sont colorés en violet. Les éléments du groupe 18 (He, Ne, Ar, Kr, Xe, Rn) sont colorés en bleu. Les éléments du groupe 1 (H, Li, Na, K, Rb, Cs, Fr) sont colorés en rouge. Les éléments du groupe 2 (Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra) sont colorés en orange. Les éléments du groupe 3 (Sc, Y, La, Ac) sont colorés en vert. Les éléments du groupe 4 (Ti, Zr, Hf, Rf) sont colorés en orange. Les éléments du groupe 5 (V, Nb, Ta, Db) sont colorés en vert. Les éléments du groupe 6 (Cr, Mo, W, Sb) sont colorés en orange. Les éléments du groupe 7 (Mn, Tc, Re, Bh) sont colorés en vert. Les éléments du groupe 8 (Fe, Ru, Rh, Hs) sont colorés en orange. Les éléments du groupe 9 (Co, Rh, Ir, Mt) sont colorés en vert. Les éléments du groupe 10 (Ni, Pd, Pt, Ds) sont colorés en orange. Les éléments du groupe 11 (Cu, Ag, Au) sont colorés en orange. Les éléments du groupe 12 (Zn, Cd, Hg) sont colorés en bleu. Les éléments du groupe 13 (B, Al, Ga, In, Tl) sont colorés en jaune. Les éléments du groupe 14 (C, Si, Ge, Sn, Pb) sont colorés en vert. Les éléments du groupe 15 (N, P, As, Sb, Bi) sont colorés en orange. Les éléments du groupe 16 (O, S, Se, Te, Po) sont colorés en rouge. Les éléments du groupe 17 (F, Cl, Br, I, At) sont colorés en violet. Les éléments du groupe 18 (He, Ne, Ar, Kr, Xe, Rn) sont colorés en bleu.

Figure 1 : Tableau périodique des éléments. (6)

Dès lors que la concentration est supérieure à  $0,01\%$ , on parle de macroéléments ou macronutriments. Il s'agit par exemple du sodium (Na), du potassium (K), du chlore (Cl), ces trois éléments étant souvent qualifiés d'électrolytes, ainsi que le magnésium (Mg), le calcium (Ca) et le phosphore (P). Les macroéléments sont abondants et quantifiables en dizaines voire en centaines de grammes dans l'organisme. (7)

La limite entre oligoéléments et macroéléments est parfois floue, c'est pourquoi il s'avère que certains macroéléments peuvent faire partie de la gamme des principes actifs de l'oligothérapie.

Deux catégories d'oligoéléments se distinguent : les oligoéléments essentiels et les oligoéléments non essentiels. Parmi eux, 12 oligoéléments sont considérés « essentiels » : le fer (Fe), le chrome (Cr), le silicium (Si), le zinc (Zn), le cuivre (Cu), l'iode (I), le sélénium (Se), le manganèse (Mn), le cobalt (Co), le fluor (F), le lithium (Li), le molybdène (Mo). (7)

Selon Cotzias (1967), un élément est considéré comme essentiel s'il répond aux critères suivants:

- Il est présent dans les tissus sains de tous les organismes vivants ;

- Sa concentration est relativement constante dans tous les tissus vivants : c'est l'homéostasie ;
- Sa carence dans l'organisme induit de façon reproductible les mêmes anomalies physiologiques et structurelles, quelle que soit l'espèce étudiée ;
- Les anomalies induites par les carences sont toujours accompagnées de modifications biochimiques spécifiques
- L'apport du seul élément prévient ou guéri les troubles engendrés par la carence de ce dernier. (8)

W. Mertz propose en 1981 une définition plus simple : « un élément est essentiel quand sa carence se traduit objectivement par un trouble fonctionnel et quand son apport à doses physiologiques [...] prévient ou guéri ce trouble ». (9)

Ainsi, sans ces 12 oligoéléments, il n'y a pas de vie possible d'où leur qualificatif d'essentiel. Ils sont parfois comparés aux vitamines car elles sont aussi présentes en petites quantités dans l'organisme et pourtant indispensables. Paradoxalement, alors que tout être vivant a un besoin crucial en chacun des oligoéléments essentiels, aucun organisme ne sait les synthétiser en raison de leur nature minérale.

Les autres oligoéléments sont dits « non essentiels » et comportent notamment l'arsenic (As), l'aluminium (Al), l'argent (Ar), l'or (Au) le nickel (Ni), le bismuth (Bi), le vanadium (V), etc. Ils ne possèdent pas d'activité physiologique connue mais ont des propriétés pharmacologiques avérées, c'est pourquoi leur potentiel essentiel est controversé. (10) Ces derniers ne seront que très peu abordés par la suite, et ne doivent donc pas être pris en considération lorsque la dénomination générale « les oligoéléments » est utilisée.

## 2.2. Rôles biologiques des oligoéléments

L'activité biologique d'un oligo-élément est directement liée à sa concentration dans l'organisme. Il existe une concentration optimale pour chaque élément propre à l'organisme. Ainsi, un apport insuffisant est susceptible d'entraîner un déficit, voire une carence, se manifestant par des troubles biochimiques et cliniques pouvant conduire jusqu'à la mort dans les cas les plus graves. À l'opposé, l'apport excessif d'un élément peut engendrer une toxicité, pouvant être aussi bien cellulaire ou tissulaire qu'au niveau d'un organe tout entier.

Les oligoéléments jouent un rôle prépondérant dans de nombreuses fonctions biologiques et physiologiques de l'organisme répertoriées dans le tableau ci-dessous.

Oligoéléments	Rôles
<b>Fer</b>	Hémoglobine : transport de l'oxygène Métabolisme musculaire, myoglobine, collagène Transfert d'électrons : cytochromes Immunité : lymphocytes T Fonction thyroïdienne Synthèse neurotransmetteurs : indolamine
<b>Cuivre</b>	Antioxydant : superoxyde dismutase à cuivre-zinc Céruloplasmine Transfert d'électrons : cytochrome oxydase Synthèse du collagène et de l'élastine Synthèse de l'hémoglobine Synthèse de la mélanine Synthèse des catécholamines et de neuropeptides Immunité cellulaire
<b>Iode</b>	Constituant des hormones thyroïdiennes T3 et T4 Métabolisme énergétique Thermogenèse Croissance (cerveau, os) Développement cérébral fœtus et jeune enfant
<b>Zinc</b>	Modulation d'environ 300 enzymes (structure ou cofacteur) du métabolisme intermédiaire et de la synthèse protéique Régulation du métabolisme du glucose Immunité cellulaire et humorale Transcription génique Structure d'hormones (insuline, thyroxine..) Antioxydant : superoxyde dismutase à cuivre-zinc Vision Intégrité cutanée Gustation Fonctionnement cérébral

	Métabolisme osseux Fertilité
<b>Fluor</b>	Structure de l'émail et minéralisation osseuse
<b>Manganèse</b>	Antioxydant : superoxyde dismutase à manganèse Activateur enzymatique : hydrolases, carboxylases, kinases, transférases
<b>Molybdène</b>	Xanthine oxydase (métabolisme de l'ADN, de l'acide urique) Sulfite oxydase (métabolisme du soufre)
<b>Sélénium</b>	Antioxydant via les glutathion peroxydases Fonction thyroïdienne Anti-inflammatoire Immunité Fonction cognitive Détoxification hépatique
<b>Chrome</b>	Activité de l'insuline : renforce l'insulinosensibilité Utilisation cellulaire du glucose Régulation du cholestérol HDL et des triglycérides Régulation hormonale : cortisol et DHEA
<b>Cobalt</b>	Structure de la vitamine B12

Tableau 1 : Principales fonctions des oligo-éléments essentiels. (10)

## 2.3. Mécanismes d'action

L'objectif de cette partie est d'expliquer succinctement comment les oligoéléments interviennent dans les différentes fonctions citées précédemment. Neuf modes d'action permettant de justifier le caractère indispensable des oligoéléments dans le fonctionnement de l'organisme sont détaillés ci-dessous.

### 2.3.1. Action sur l'activité enzymatique

A l'intérieur de nos cellules se déroulent continuellement un nombre infini de réactions chimiques, de façon simultanée et coordonnée, contrôlées et régulées par des milliers d'enzymes. Chaque système enzymatique correspond à l'assemblage d'un composé protéique et d'un cofacteur, qui est soit une molécule organique (coenzyme) soit un ion métallique, indispensable à son activation. Les enzymes sont dotées de propriétés catalytiques. La catalyse correspond à



l'accélération d'une réaction chimique grâce à la présence d'une substance qui n'est ni consommée ni transformée au cours de la réaction. Ainsi, une des principales fonctions des oligoéléments est d'être des biocatalyseurs de réactions enzymatiques. Le métal en question sera libéré intact à la fin de la réaction et pourra immédiatement resservir aux millions d'autres réactions qui se déroulent chaque minute. Sans eux, la majorité des réactions chimiques vitales ne pourraient pas avoir lieu ou mettrait un temps infini à se réaliser. (11)

L'association avec l'enzyme peut se faire de deux façons. D'une part, l'oligoélément est intégré dans la structure moléculaire de l'enzyme, il fait partie du site actif et forme une « métallo-enzyme ». La liaison métal-enzyme est très forte, stable et spécifique. Ainsi, en cas de carence, l'oligo-élément ne peut pas être remplacé par un autre rendant alors le complexe enzymatique inactif. Parmi ces métallo-enzymes, on trouve notamment :

- Les zinco-enzymes : anhydrase carbonique, carboxypeptidase, superoxyde dismutase, etc ;
  - Les cupro-enzymes : cytochrome C-oxydase, superoxyde dismutase 1 et 3, etc ;
  - Les métallo-enzymes à molybdène : xanthine oxydase ;
  - Les métallo-enzymes à manganèse : pyruvate carboxylase, superoxyde dismutase 2, etc.
- (11)

D'autre part, l'oligoélément se comporte comme un cofacteur enzymatique, c'est le cas le plus fréquemment retrouvé. Il se lie de manière très labile à l'enzyme, formant ce qu'on appelle une « enzyme métallo-activée ». Etant donné qu'il existe une multitude d'enzymes métallo-activées dans l'organisme et que chacune exerce une fonction distincte, les oligoéléments sont donc impliqués dans divers processus métaboliques. En voici quelques exemples :

- Le zinc est le cofacteur de la 5- $\alpha$  réductase, enzyme intervenant dans le métabolisme de la testostérone ;
- Le cuivre est le cofacteur de la tyrosinase, enzyme impliquée dans la synthèse de la mélanine elle-même responsable de la pigmentation cutanée ;
- Le manganèse est le cofacteur de la glycosyltransférase, enzyme indispensable à la synthèse de certains protéoglycanes et mucopolysaccharides. (11)

À la différence des métallo-enzymes, la liaison métal-enzyme est, ici, peu spécifique puisque différents oligo-éléments peuvent activer la même enzyme. Par ailleurs, un métal peut être le cofacteur de plusieurs enzymes qui ont des actions dans des processus biologiques très différents, expliquant pourquoi un oligoélément peut avoir une action thérapeutique ou préventive dans des troubles de natures diverses.

### 2.3.2. Action au niveau hormonale

Les oligoéléments ont également une action au niveau hormonale, selon trois modes d'action. En premier lieu, ils peuvent agir comme cofacteurs d'enzymes pour la synthèse de molécules hormonales. Par exemple, comme vu précédemment, le zinc est un cofacteur de la 5-alpha réductase impliquée dans le métabolisme de la testostérone ou des delta-9 désaturases du métabolisme des prostaglandines. (12)

Ensuite, ils peuvent aussi être intégrés dans la structure moléculaire de l'hormone, contribuant à lui donner une conformation spatiale optimale pour être reconnue par son récepteur ; soit parce qu'ils font partie intégrante de cette molécule par des liaisons covalentes (comme l'iode des hormones thyroïdiennes T3 et T4) (13), soit parce qu'ils se lient à l'hormone protéique pour lui donner une forme active (comme le zinc agit avec l'insuline ou la thymuline).

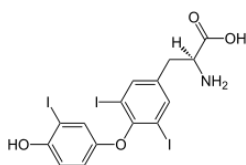


Figure 2 : Structure de la L-triiodothyronine (T3). (14)

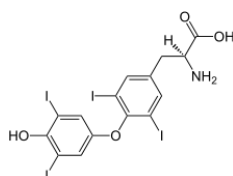


Figure 3 : Structure de la L-thyroxine (T4). (14)

Troisièmement, ils peuvent intervenir au niveau du récepteur hormonal soit en facilitant soit en inhibant la fixation de l'hormone sur son récepteur membranaire. Prenons le cas des protéines à doigts de zinc appelés « Zinc Finger Proteins ». On appelle doigts de zinc des petits motifs protéiques constitués d'une trentaine d'acides aminés qui ont tous pour point commun de contenir en leur centre un ion  $Zn^{2+}$  qui va stabiliser leur repliement. Ces protéines sont impliquées dans la régulation de la transcription de très nombreux gènes. Parmi ces protéines, on trouve notamment le récepteur des hormones stéroïdes. En se liant à celui-ci, le zinc va modifier sa conformation et ce changement de conformation va rendre possible la fixation des hormones stéroïdes sur ce récepteur. (11,15)

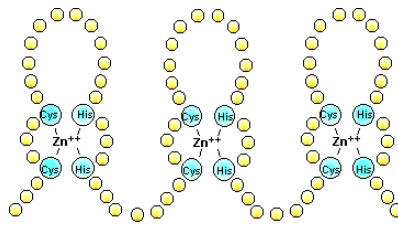


Figure 4 : Protéines à doigts de zinc. (16)

De même, le chrome, par l'intermédiaire de la chromoduline, potentialise l'action de l'insuline en se fixant sur son récepteur. Ce mécanisme de potentialisation sera détaillé dans un prochain paragraphe.

### 2.3.3. Action au niveau des systèmes de défense de l'organisme

Plusieurs oligo-éléments tels que le zinc, le sélénium et le fer jouent un rôle dans la défense immunitaire, via les enzymes dont ils sont cofacteurs, mais aussi via les molécules qu'ils régulent. En effet, le zinc constitue un régulateur de l'immunité cellulaire en intervenant dans la synthèse d'interféron gamma, cytokine dont la fonction principale est l'activation des cellules *Natural Killer* (NK), des macrophages et des lymphocytes T-cytotoxiques. Il contribue également à l'immunité humorale : en se complexant à la thymuline, il permet un changement de sa structure spatiale la rendant alors active. La thymuline active participe à la maturation des lymphocytes T et va stimuler la production de cytokines, de lymphokines et de l'interleukine-2. (17,18)

Des oligo-éléments participent également à la défense de l'organisme en permettant aux systèmes enzymatiques anti-oxydants d'être constamment actifs pour faire face au stress oxydatif. Pour rappel, le stress oxydatif (ou stress oxydant) résulte d'un déséquilibre de la balance « pro-oxydants/antioxydants » en faveur des oxydants, ce qui se traduit par des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires : les lipides avec une perturbation des membranes cellulaires, les protéines avec l'altération des récepteurs et des enzymes, les acides nucléiques avec un risque de mutation et de cancérisation. Un stress oxydatif peut donc se développer suite à une surproduction des oxydants comme les espèces activées de l'oxygène (EAO) et/ou à une diminution des systèmes de défense antioxydants.

Les EAO sont principalement représentées par le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ) et le radical hydroxyle ( $\bullet OH$ ). L'oxygène est une molécule indispensable à la vie et constitue l'énergie des cellules de l'organisme, mais elle entraîne, à contrario, des réactions d'oxydation produisant des radicaux libres. Ces derniers sont des formes oxygénées instables,

progressivement éliminés grâce à un système hautement performant impliquant des antioxydants.

Les anti-oxydants sont des molécules qui, comme leur nom l'indique, ralentissent le processus inévitable d'oxydation des cellules. Elles permettent ainsi de protéger les cellules en neutralisant les radicaux libres avant qu'ils n'atteignent leur cible. Parmi ces anti-oxydants, il existe des systèmes de défense enzymatiques et non enzymatiques.

Les antioxydants enzymatiques intracellulaires nécessitent des oligoéléments pour leur fonctionnement. En effet, les radicaux libres sont métabolisés en peroxydes sous l'action de la superoxyde dismutase (SOD) avec les cofacteurs cuivre, zinc et manganèse, et ensuite transformés en eau par la glutathion peroxydase sélénio-dépendante (GPX). Le sélénium est indispensable à la structure mais aussi à l'activité de l'enzyme en jouant le rôle de cofacteur, ce qui fait de lui l'oligoélément antioxydant le plus puissant. Il existe aussi la voie de la catalase qui, à l'aide du fer, réduit le peroxyde d'hydrogène en libérant de l'oxygène et de l'eau. Ainsi, le cuivre, le zinc, le fer et le sélénium sont des oligo-éléments avec une activité antioxydante via leur rôle de cofacteur enzymatique. (15,19)

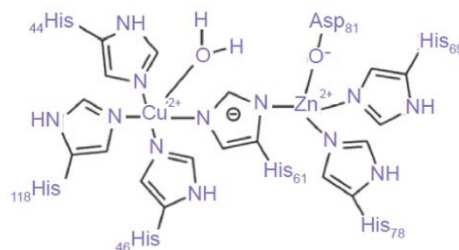


Figure 5 : Centre actif de la superoxyde dismutase (Cu/Zn-SOD). (20)

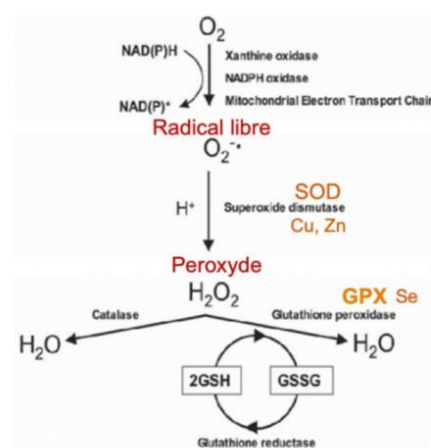


Figure 6 : Systèmes enzymatiques antioxydants oligo-éléments dépendants. (21)

Ensuite, les antioxydants non enzymatiques, apportés par l'alimentation, agissent en synergie et de façon complémentaire aux systèmes précédents. On retrouve :

- la vitamine C ou acide ascorbique,
- la vitamine E ou alpha-tocophérol,
- le beta carotène,
- les polyphénols,
- le glutathion.

Ce déséquilibre entre la génération d'EO et les défenses antioxydantes de l'organisme est de plus en plus fréquent. Ce phénomène est attribuable à la multiplication des situations menant à une production anormale de radicaux libres. Elles relèvent de notre mode de vie et de nos mauvaises habitudes alimentaires : excès de sucre, d'alcool, de graisses, tabagisme, exposition aux UV, pollution, stress, etc. Un stress oxydatif mal géré peut conduire, à terme, à des maladies cardiovasculaires, neurodégénératives, cancers,... On estime à 50 à 70% les maladies liées directement ou indirectement à une mauvaise gestion du stress oxydant. (22)

Nous reviendrons sur les impacts de l'alcoolisme et du tabagisme dans un prochain chapitre.

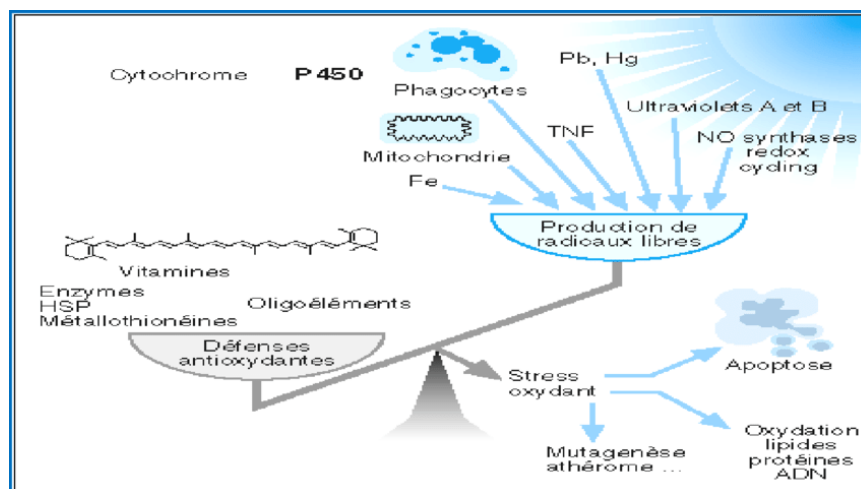


Figure 7 : Balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants. (23)

#### 2.3.4. Action sur les fonctions vitaminiques

La vitamine B12 est la première vitamine contenant un métal et le seul composé contenant du cobalt présent dans le corps humain. Le cobalt est complexé au sein du noyau corrine formant la vitamine B12 également appelée cobalamine. Il s'agit de l'un des composés de coordination naturels les plus complexes, qui participe en tant que coenzyme à une série importante de réactions et de transformations biologiques. (8)

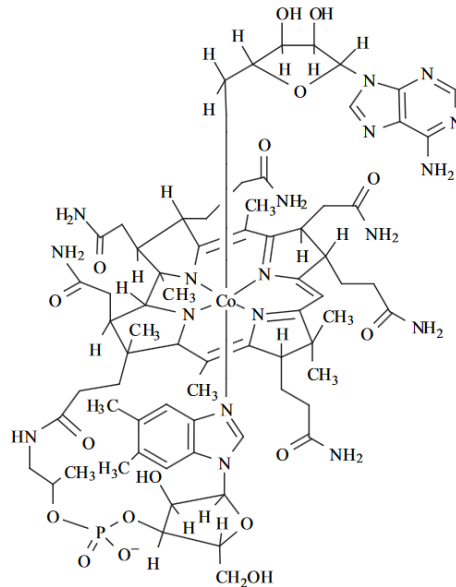


Figure 8 : Structure chimique de la vitamine B12. (7)

### 2.3.5. Action sur la structure des cellules et des tissus

Le collagène est la protéine la plus abondante du corps humain. Il forme des fibres particulièrement résistantes, qui confèrent solidité aux os et aux cartilages, aux tendons et aux ligaments. Le collagène fait partie de ce qu'on appelle le tissu conjonctif, un constituant majeur des os et du cartilage (que l'on retrouve aussi dans les vaisseaux et la peau), aux côtés de l'élastine et des protéoglycanes (sorte de gel formant une matrice). Certains oligoéléments, présents dans l'appareil locomoteur, participent au métabolisme osseux et cartilagineux par l'intermédiaire des systèmes enzymatiques auxquels ils sont liés ainsi que par leur rôle structural. Par exemple, le cuivre intervient dans la minéralisation osseuse et la qualité des cartilages, constituant l'oligoélément phare des rhumatismes en raison de sa puissante action anti-inflammatoire. En effet, le cuivre est un cofacteur de la lysyl oxydase, enzyme qui catalyse la liaison entre le collagène et l'élastine, permettant ainsi l'organisation tridimensionnelle de la matrice extracellulaire qu'elle soit osseuse ou cartilagineuse. La SOD, dont le cuivre est également le cofacteur, neutralise les radicaux libres produits par les ostéoclastes (cellules responsables de la destruction des os). De plus, il intervient dans l'assimilation du calcium, macroélément indispensable à la calcification osseuse. Enfin, le cuivre inhibe l'activité de l'interleukine-1 $\beta$ , une cytokine pro inflammatoire, ce qui contribue à diminuer l'inflammation dans les douleurs rhumatismales. Par ailleurs, il a été montré que les médicaments anti-inflammatoires sont plus actifs lorsqu'ils sont associés à du cuivre. Les études menées chez des rongeurs



indiquent que le complexe cuivre/anti inflammatoire non stéroïdien (AINS) potentialiseraient 20 à 30 fois l'action de l'AINS seul. (24)

Ensuite, le silicium est naturellement présent en grande quantité dans les os et le cartilage, et plus particulièrement dans les régions osseuses en cours de construction. Il intervient dans la maturation des ostéoblastes et dans la fixation du calcium et du magnésium sur l'os (processus de calcification). Entrant dans la composition du collagène, de l'élastine et des protéoglycanes, cet oligoélément est aussi indispensable au tissu conjonctif des os et des cartilages. (25,26)

Le silicium est un élément chimique qui n'existe pas à l'état libre dans la nature, on l'y retrouve sous forme de silice, qui en est sa matière première. La silice, qui est en fait le silicium minéral, est un composant de l'écorce terrestre, on le trouve dans certaines roches comme le quartz, le sable, l'améthyste, l'opale... Cette forme de silicium, de structure cristalline, est insoluble dans l'eau, et n'est donc pas assimilable par l'organisme. Elle constitue le dioxyde de silicium, plus communément appelé silice ou code E551, qui est un additif d'origine synthétique utilisé comme antiagglomérant (à ne pas confondre donc).

La plante se nourrit des éléments terrestres, et va transformer le silicium minéral en silicium organique. Muni d'un ou de plusieurs atomes de carbone qui le rendent soluble dans l'eau, il est alors assimilable par l'organisme. Dans le corps humain, c'est ce silicium que l'on retrouve, environ 7g (le double du fer !) pour un adulte. Les réserves s'amenuisent avec l'âge car le corps ne le synthétise pas.

Les plantes riches en silicium sont l'ortie, la prêle, le bambou, les diatomées (micro-algues des fonds marins). Les compléments alimentaires ont recours soit au silicium organique dont le nom est le monométhylsilanetriol (MMST) soit à l'acide orthosilicique (AOS), une forme hydratée du silicium très assimilée par l'organisme. (26) Ils sont proposés sous différentes formes : gélules, liquide ou gel, souvent en combinaison avec de la glucosamine et de la chondroïtine.

Riche en oligoéléments et particulièrement en silicium, l'argile verte calmerait l'inflammation et apaiserait les articulations gonflées par l'arthrite. Chaude ou froide, elle s'applique en cataplasmes sur les articulations douloureuses pendant une trentaine de minutes. (27)

Chez le rat et le poulet, la carence en silicium expose à une fragilité des os, mais ceci n'a jamais été mis en évidence chez l'homme. En 2012, les autorités de santé européennes (EFSA) se sont prononcées sur certaines allégations santé des compléments alimentaires contenant du silicium. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits ne peuvent pas prétendre contribuer à la santé normale des os ou des articulations. Ces revendications d'effet sont désormais interdites pour les compléments alimentaires contenant du silicium. (28)

Le manganèse contribue également à la construction des os et du collagène via une action sur la glucosamine et la chondroïtine. Or, la fabrication de ces deux composants de la matrice du cartilage par des cellules spécialisées, dénommées les chondrocytes, diminue avec le vieillissement ce qui favorise la dégénérescence du cartilage et l'arthrose au fil du temps. De plus, le manganèse est un cofacteur essentiel au fonctionnement des glycosyl transférases, enzymes indispensables à la synthèse des protéoglycanes. (24,29)

Le zinc, quant à lui, favorise la minéralisation osseuse grâce à son rôle de cofacteur de la phosphatase alcaline et de la collagénase. Ces deux enzymes interviennent dans la synthèse de la matrice osseuse collagénique minéralisée. La réduction des concentrations sériques ou plasmatiques du zinc a été rapportée chez des femmes ostéoporotiques et une faible consommation de zinc serait associée à une incidence accrue de fractures. (24)

Enfin, le fluor joue aussi un rôle structural dans les os et les dents en association avec le calcium et le phosphore. En effet, l'hydroxyapatite, principal composant de l'émail dentaire, de la dentine et des os, intègre du fluor au cours de la fluorisation, processus qui consiste en un échange du groupement OH de l'hydroxyapatite par un atome de fluor. Les cristaux de fluoroapatite formés sont moins solubles que les cristaux d'hydroxyapatite et rendent l'os plus résistant à l'action des ostéoclastes. (24)

### **2.3.6. Action sur l'oxygénation du corps**

Le fer se présente sous deux formes ionisées dans le corps humain ( $\text{Fe}^{2+}$  réducteur et  $\text{Fe}^{3+}$  oxydant) et deux formes de liaison aux protéines (hémunique et non hémunique).

Le fer hémunique correspond au  $\text{Fe}^{2+}$  chélaté dans le noyau porphyrine, formant l'hème présent dans les protéines des chaînes respiratoires et du transport des gaz. Dans le corps humain, l'exemple le plus notable est l'hémoglobine, où quatre chaînes de globine fixent chacune une molécule d'hème contenant un ion  $\text{Fe}^{2+}$ . Ce dernier est le site de liaison pour le dioxygène ( $\text{O}_2$ ), facilitant son transport des poumons vers les tissus. L'hémoglobine est le pigment rouge et le principal composant des globules rouges. Dans les muscles, la myoglobine, qui consiste en une seule chaîne de globine et donc une seule molécule d'hème avec un ion  $\text{Fe}^{2+}$  et une molécule d' $\text{O}_2$ , permet de transporter l'oxygène vers la chaîne respiratoire mitochondriale, où il est utilisé pour synthétiser de l'eau et récupérer l'énergie nécessaire à la production d'adénosine-triphosphate (ATP).

Le fer non héminique est du fer protéique sous forme de  $\text{Fe}^{3+}$  non inclus dans une molécule d'hème, présent dans de nombreux sites actifs d'enzymes et correspondant aux formes de transport et de réserves du fer. (11)

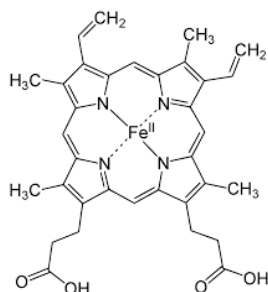


Figure 9 : Structure d'une molécule d'hème. (26)

Forme de fer	Quantité dans l'organisme en g	Quantité dans l'organisme en %
<b>Fer héminique <math>\text{Fe}^{2+}</math></b>	<b>2,6</b>	<b>70</b>
Hémoglobine	2,4	65
Myoglobine	0,2	5
Enzymes et cytochromes	0,01	0,3
<b>Fer non héminique <math>\text{Fe}^{3+}</math></b>	<b>1,4</b>	<b>30</b>
Lié à la transferrine/ plasma	0,005	0,1
Lié à la ferritine/réserve	1,4	30

Tableau 2 : Répartition des différentes formes du fer dans l'organisme humain. (11)

### 2.3.7. Action sur la beauté de la peau, des cheveux et des ongles

Le zinc joue un rôle crucial en tant qu'antiseptique et anti-inflammatoire, ce qui est essentiel pour traiter l'acné. Il agit en inhibant la 5 alpha réductase, une enzyme impliquée dans la production de sébum. De plus, le zinc contribue à la synthèse du collagène et stimule la régénération des cellules du derme, rendant son utilisation dans le traitement de l'acné particulièrement bénéfique, car il aide à la guérison des boutons et à la prévention des cicatrices. (30)

Tout comme le collagène est essentiel pour la peau, la kératine l'est pour les cheveux. Cette protéine, qui constitue 95 % des cheveux et des ongles, nécessite du zinc pour sa fabrication. La

kératine est produite par les kératinocytes, des cellules situées dans la couche profonde de l'épiderme. Une carence en zinc peut entraîner des cheveux fins et cassants ainsi que des ongles mous. (31)

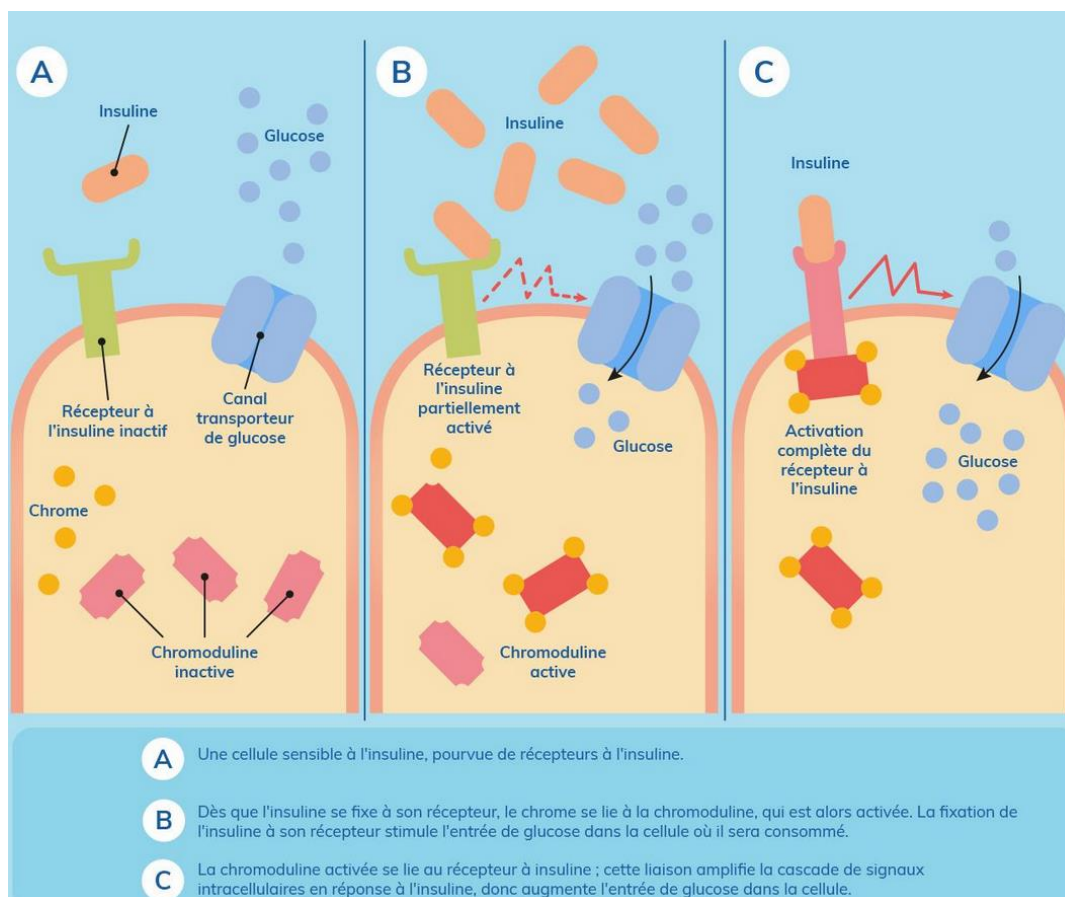
### **2.3.8. Action sur le métabolisme glucidique et lipidique**

Le chrome trivalent ( $\text{Cr}^{3+}$ ) est un oligoélément dont la fonction principale est majeure pour le fonctionnement de l'organisme : il régule la sécrétion de l'insuline pancréatique de façon à maintenir constante la glycémie. Classiquement, il est indiqué en cas de surpoids, d'obésité, de pulsions sucrées et de régime amaigrissant. Du fait de ses modes d'action, et ne serait-ce que pour son effet hypoglycémiant, le chrome est aussi recommandé en prévention du diabète. Et lorsque cette maladie s'est déclarée, le chrome peut être associé aux autres traitements du diabète de type 2.

Les composés organiques du chrome  $\text{Cr}^{3+}$  sont plutôt stables, contrairement aux autres éléments de transition de la même période, et donc peu susceptibles de participer à des réactions biologiques. Ainsi, les mécanismes d'action précis du chrome sont mal connus, voire inconnus sur certaines chaînes de réaction. Il persiste donc de nombreuses zones d'ombre et la notion d'hypothèse reste entière.

Cet oligoélément agirait à trois niveaux :

Le chrome lisse la glycémie : pour faire entrer le glucose dans les cellules et ainsi réguler la glycémie, l'insuline se fixe sur des récepteurs spécifiques. Le chrome potentialise ici directement l'efficacité de l'insuline en facilitant sa liaison sur ses récepteurs via la chromoduline. Il contribue, par ailleurs, à augmenter le nombre des récepteurs à l'insuline présents à la surface des cellules. (32) La chromoduline est un oligopeptide composé de quatre acides aminés : l'aspartate, la cystéine, le glutamate et la glycine liés à 4 noyaux de chrome ( $\text{Cr}^{3+}$ ). Si un seul élément manque, la structure moléculaire imparfaite n'est pas fonctionnelle et la seule juxtaposition des autres composants est inopérante. Une augmentation des concentrations plasmatiques d'insuline induit un flux de chrome depuis le sang jusqu'aux cellules insulinosensibles. Une fois saturée en chrome, la chromoduline est capable de se lier au récepteur de l'insuline, entraînant ainsi une activation plus forte de ce récepteur donc une activité amplifiée de l'insuline et une entrée de glucose plus importante dans les cellules, faisant baisser la glycémie. Des expériences chez le rat ont montré que l'activation du récepteur de l'insuline est huit fois plus forte en présence de chrome et de chromoduline. (33)



**Figure 10 :** Régulation de la glycémie : actions du chrome, de la chromoduline et de l'insuline.

(31)

Le chrome régule l'appétit : en régulant la sensibilité des récepteurs à l'insuline, il contribue à stabiliser la glycémie et par conséquent à diminuer les pulsions sucrées. En effet, en cas de consommation d'un repas à index glycémique élevé, la glycémie monte très vite, ce qui va déclencher un pic d'insuline (pour faire entrer tout le sucre en trop dans les cellules musculaires et hépatiques). En retour, la glycémie chute et l'insuline se calme. Mais 2h plus tard, le taux de sucre qui a continué à baisser se retrouve au plus bas et le corps, en pleine hypoglycémie dite « réactionnelle », réclame d'urgence une dose de sucre, bien connue pour stimuler la sensation de faim. Le même scénario se reproduit alors, et cela plusieurs fois par jour. Tandis qu'un taux de chrome satisfaisant dans l'organisme, permet d'avoir des variations de la glycémie moins abruptes et moins de hausses et de baisses brutales d'insuline (ce qui est mauvais pour l'organisme, tout comme les brusques variations tensionnelles qui fragilisent nos artères) puisque les choix alimentaires seront naturellement portés vers moins de sucre, moins de graisse. Par conséquent, les tentations de grignotage sont réduites limitant la prise de poids. (34)

Le chrome diminue le cholestérol : cet oligoélément est associé à une diminution du taux de cholestérol total, des triglycérides et à une augmentation du HDL-cholestérol, le « bon » cholestérol. Certaines études indiquent, par ailleurs, qu'une supplémentation en chrome réduit la fabrication de tissu graisseux et modifie la composition corporelle, dans le sens d'une diminution de la masse grasse par rapport à la masse maigre. (35,36)

En conclusion, dans un contexte de perte de poids, une supplémentation en chrome est conseillée pendant au moins 3 mois. L'idéal est de tenir compte de la teneur en chrome de l'alimentation (souvent faible avec les produits raffinés) et de certaines situations connues pour augmenter les besoins en chrome ou accélérer sa perte urinaire (grossesse, sport intense, stress, alimentation riche en sucres rapides). Il est ensuite conseillé de renouveler régulièrement la cure pour entretenir le contrôle du poids.

A l'instar du chrome, le zinc est aussi impliqué en physiologie de la glycorégulation. Ce cation bivalent est impliqué dans la sécrétion de l'insuline, dans la structure de l'insuline (cf 2.3.2), et dans l'action tissulaire de cette hormone. Le zinc exerce des effets insulino-mimétiques dans certains modèles expérimentaux. Il participe à la structure d'enzymes importantes de la glycolyse et de la néoglucogenèse. (37)

### **2.3.9. Action au niveau des membranes cellulaires**

Les canaux ioniques membranaires voltage-dépendants (VD) permettent le passage d'un ou plusieurs éléments minéraux sous forme ionique ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ), à l'origine de la transmission de l'information dans la cellule. Ce flux transmembranaire va avoir un rôle crucial notamment dans l'excitabilité et la contractilité des cellules.

La présence de certains éléments minéraux dans le milieu intracellulaire et extracellulaire influe sur les échanges ioniques intermembranaires des cellules. En effet, le magnésium est l'inhibiteur calcique naturel physiologique. Il bloque l'entrée du calcium à l'intérieur de la cellule par les canaux calciques VD et la sortie du potassium à l'extérieur de la cellule. Ainsi, un défaut de magnésium entraîne une augmentation du calcium dans la cellule, ce qui peut se traduire par des signes d'hyperexcitabilité musculaire à l'origine des symptômes de la tétanie, et par une hyperexcitation neuronale à l'origine d'une augmentation de la sensibilité au stress.

Le manganèse, sept fois plus puissant que le magnésium, inhibe également les canaux calciques VD. Son action s'exerce au niveau des fibres musculaires lisses bronchiques et des cellules sécrétant l'histamine, il a une action inhibitrice sur la dégranulation des mastocytes. D'où son emploi dans les manifestations allergiques et son effet préventif du bronchospasme.



Le lithium entre dans les cellules via le canal sodique (ENaC), situé au niveau de la membrane apicale des cellules principales du canal collecteur, en se substituant au sodium créant une compétition entre eux. Par conséquent, la lithiémie est directement influencée par le taux de filtration glomérulaire (TFG) et son degré de réabsorption tubulaire. En cas de diminution du TFG (insuffisance rénale, AINS, IEC) ou de réabsorption tubulaire augmentée (régime pauvre en sel, hypovolémie de toute origine y compris sur prise de diurétiques), le taux sanguin de lithium va augmenter. (38)

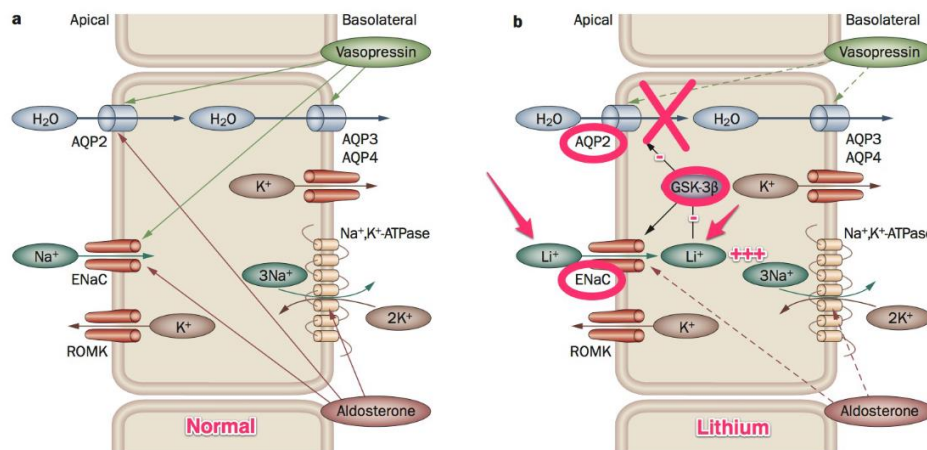


Figure 11 : Compétition entre le lithium et le sodium dans le tube collecteur. (37)

## 2.4. Métabolisme des oligoéléments

### 2.4.1. Absorption des oligoéléments

Les processus impliqués dans la résorption des oligoéléments diffèrent suivant les différentes formes chimiques du métal. Ils peuvent être transportés au travers des cellules digestives suivant deux phénomènes :

- Le transport passif, dans le sens du gradient de concentration, s'effectue par le biais de transporteurs membranaires spécifiques. La résorption de l'oligoélément dépend de sa liposolubilité, de sa taille et de sa charge électrique.
- Le transport actif qui se fait à contre-courant du gradient de concentration grâce à l'action de pompes ioniques transmembranaires. Ces pompes, qui consomment de l'énergie sous forme d'ATP, sont nettement plus efficaces que la simple diffusion mais elles sont cependant saturables. Une compétition entre les oligoéléments pourra alors s'exercer.

Ce transport, qu'il soit passif ou actif, résulte donc de l'existence de transporteurs, spécifiques ou non. Un déficit génétique de certaines protéines de transport spécifiques peut être à l'origine

d'un défaut d'absorption plus ou moins important pouvant conduire à des manifestations pathologiques. C'est le cas du zinc dans l'acrodermatite entéropathique ou encore du cuivre dans le syndrome de Menkès que nous reverrons plus tard.

L'oligo-élément peut, par ailleurs, être stocké dans la cellule intestinale où des protéines peu spécifiques vont les prendre en charge. Cela permet une fixation de l'oligo-élément en cas d'apport alimentaire rapide et, dans le cadre d'apports toxiques, son élimination par desquamation des cellules intestinales. (39)

#### **2.4.2. Variation de la biodisponibilité des oligoéléments selon les aliments**

L'alimentation apporte des nutriments indispensables au bon fonctionnement de l'organisme, mais ces derniers peuvent également jouer un rôle défavorable sur l'absorption et la biodisponibilité des oligoéléments. Pour rappel, la biodisponibilité d'un oligoélément est la proportion de cet élément capable de remplir un rôle biologique déterminé après résorption.

Par exemple, la consommation d'aliments riches en phytates engendre une diminution de l'absorption de certains oligo-éléments. L'acide phytique ou acide myo-inositol hexaphosphorique est naturellement présent dans l'enveloppe ou le son de nombreuses graines et constitue la forme de réserve en phosphore pour les céréales et les légumineuses. Dans ces végétaux, le phosphore présente la capacité de chélater divers cations ( $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ) et va former, avec eux, des sels peu solubles voire insolubles. Les oligo-éléments ainsi complexés sont peu assimilables par l'organisme. (40)

#### **Le fer**

Le fer héminique est exclusivement retrouvé dans les produits d'origine animale. Il représente 40 à 50% du fer total contenu dans les viandes et les poissons. Le fer non héminique est celui retrouvé dans les aliments d'origine végétale (céréales, fruits et légumes) ainsi que dans les œufs.

La biodisponibilité du fer héminique varie entre 15 à 40% tandis que celle du fer non héminique est souvent inférieure à 10%. Cette différence de biodisponibilité est en partie liée au mode d'absorption du fer au niveau de l'intestin. Les cellules intestinales au niveau du duodénum absorbent le fer via deux voies : l'une est spécifique de l'hème et n'a pas de concurrence, l'autre exige que le fer soit libre et sous forme réduite ( $\text{Fe}^{2+}$ ). (41)

Le fer d'origine animale peut être facilement absorbé au niveau de l'entérocyte en raison de sa bonne stabilité. Tandis que le fer végétal est souvent « complexé » c'est-à-dire qu'il est lié à d'autres molécules (du phytate dans les légumineuses et les céréales, ou l'acide oxalique dans

les noix, fruits, etc.). Il doit être « libéré » par l'acidité de l'estomac puis modifié dans l'intestin avant de pouvoir être capté. La membrane cellulaire des entérocytes du duodénum possède à sa surface la réductase DCYTB qui transforme le  $\text{Fe}^{3+}$  en  $\text{Fe}^{2+}$ . Puis, il est incorporé par le transporteur membranaire DMT1. Non libre, il en devient difficilement assimilable.

La vitamine C (acide ascorbique) provenant de l'alimentation pourrait aussi jouer le rôle de réducteur et faciliter l'assimilation du fer végétal en favorisant son état réduit. En revanche, d'autres acides présents dans les plantes, comme l'acide oxalique, sont de puissants chélateurs du fer empêchant son absorption. De même, les polyphénols inhibent de façon importante l'absorption du fer non héminique. C'est le cas des tannins du thé qui ont un effet inhibiteur puissant à cause de la formation de précipités insolubles de tannates de fer. Des tannins sont aussi retrouvés dans le café et le vin mais leur effet inhibiteur est bien moindre que celui du thé. (41,42)

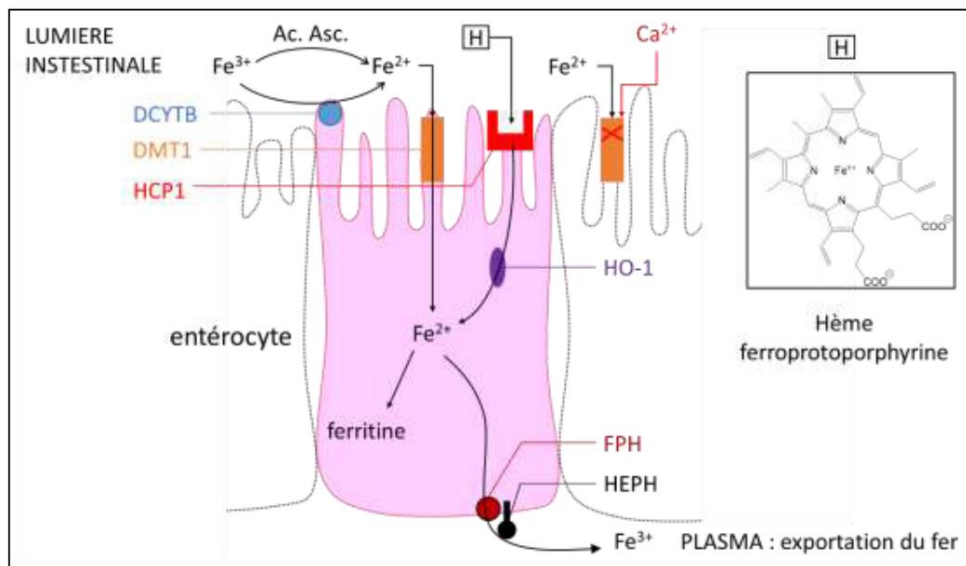


Figure 12 : Schéma simplifié d'absorption du fer au niveau de l'intestin. (42)

Afin d'améliorer l'assimilation du fer végétal, il est donc conseillé de favoriser les fruits et légumes frais riches en vitamine C (poivrons, choux, kiwi, orange) et d'éviter les boissons telles que le thé, le vin ou les jus de fruits riches en polyphénols (jus de raisin, de myrtille, de cassis) en concomitance avec la prise du fer. Pour les raisons décrites précédemment, il convient tout de même de privilégier les produits animaux (viande de bœuf, de volaille, poisson, fruits de mer) pour un apport de fer optimal.

## **Le zinc**

Les principales sources alimentaires de zinc sont les produits d'origine animale : viandes, poissons et fruits de mer, lait. Les viandes rouges sont plus riches en zinc que les viandes blanches. Les huîtres sont l'aliment le plus riche en zinc, 1mg/g de poids humide. Les eaux de distribution sont généralement plus riches en zinc que les eaux de source.

Les aliments d'origine végétale sont de moins bonnes sources de zinc car le zinc qu'ils contiennent est moins disponible pour l'absorption digestive, du fait de la présence de phytates, mais aussi de divers agents chélateurs tels que les hémicelluloses ou polypeptides. (15)

Le raffinage et la conservation des aliments entraînent des pertes de zinc mais peuvent paradoxalement augmenter sa biodisponibilité. Par exemple, le pain complet est plus riche en zinc que le pain blanc mais le zinc est mieux assimilé à partir du pain blanc moins riche en phytates. Enfin, les acides organiques présents dans les fruits et légumes favorisent l'assimilation du zinc. (43)

## **Le sélénium**

Concernant le sélénium, ce sont les aliments protéiques qui en sont les plus riches mais leur biodisponibilité est variable : 20 à 50% pour les produits de la mer contre plus de 80% pour les céréales et la levure de bière. Peu d'informations sont disponibles concernant la nature chimique des sources de sélénium dans l'alimentation. La sélénométhionine a été identifiée comme le composé majeur de certaines céréales, des levures et des viandes. Le sélénium inorganique a été identifié dans les eaux de boissons et est utilisé dans les compléments alimentaires. La biodisponibilité du sélénium est affectée par certains composés alimentaires, soit positivement (vitamine C), soit négativement (métaux lourds, phosphore, fibres). (44)

## **Le chrome**

La levure de bière est la source de référence du chrome. La biodisponibilité du chrome est très basse pour la viande, le lait et les légumes verts ; elle augmente pour les céréales, les champignons, le jaune d'œuf. Mais le raffinage diminue considérablement la teneur en chrome, alors qu'un 1 kg de blé entier fournit 175 µg de chrome, une fois raffiné, il n'en reste plus que 23 µg. (44)

Un tableau récapitulatif de toutes ces interactions est présenté en partie 3.1.4

### 2.4.3. Variation de la biodisponibilité des oligoéléments selon les compléments alimentaires

De la même manière que dans l'alimentation, l'absorption des oligoéléments contenus dans les compléments alimentaires varie selon la forme chimique sous laquelle ils sont apportés. Ces formes sont nécessairement de synthèse, c'est-à-dire sous forme chélatée. La chélation est un processus physico-chimique qui lie un minéral à une autre molécule ou un autre ion.

#### a) Formes inorganiques

Historiquement, ce sont les formes inorganiques qui ont d'abord été utilisées car elles sont moins chères et plus faciles à produire. Elles correspondent à des sels d'oligoéléments dans lesquels l'élément trace est lié à un contre-ion qui ne contient pas de carbone.

Contre-ion	Oligo-éléments
Potassium	Iodure, iodate ;
Calcium	Fluorure, iodure ;
Carbonate	Lithium, ferreux, zincique, cuivrique, de cobalt ;
Chlorure	Zincique, ferrique, chrome, manganoux, cuivrique ;
Oxyde	Cuivrique, zincique, manganoux ;
Sodium	Fluorure, molybdate, sélénite, sélénate, iodate ou iodure ;
Sulfate	Ferreux et ferrique, zincique, manganoux, cuivrique, de cobalt ;

Tableau 3 : Formes inorganiques d'oligoéléments. (Sources personnelles)

Cependant, les formes inorganiques présentent certains inconvénients. Prenons par exemple le cas du sulfate de fer, fréquemment rencontré dans les formulations médicamenteuses, dont l'assimilation est défavorable. Le sulfate ferreux est la forme la plus couramment utilisée en raison de sa haute teneur en fer et de son faible coût. Cependant, près de 50% des personnes qui prennent ce minéral sous cette forme rencontrent des troubles digestifs (constipation, diarrhée, nausées, selles noires). (45) A ce jour, la cause de ces troubles digestifs n'a pas été clairement déterminée. D'après les scientifiques, le fer non assimilé, qui reste dans les intestins, provoque une modification de la flore intestinale, et par conséquent des troubles digestifs. De plus, le fer étant facilement oxydable, il peut augmenter les réactions inflammatoires locales dans l'intestin. Ce serait le fer libre qui provoque ces symptômes. Lorsqu'il est intégré dans des protéines, son impact est beaucoup moins important. (46,47) Concernant le zinc, la forme oxyde semble être la moins bien assimilée. (48)

De plus, pour être correctement assimilés, les sels d'oligoéléments doivent être transformés sous une forme soluble dans le tube digestif dont le pH de celui-ci est variable. Or, certains ne se solubilisent qu'à pH acide (oxydes, carbonates) tandis que d'autres précipitent à pH alcalin, compromettant leur absorption. Les minéraux inorganiques peuvent également interférer avec l'absorption d'autres minéraux ou composés dans le tractus digestif, les rendant moins disponibles pour être absorbés. (49)

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

### **b) Formes organiques**

Dans ces nouvelles formes, les oligoéléments sont plus proches des formes contenues dans les aliments. Une forme est dite organique si elle contient l'élément carbone dans sa structure moléculaire. Les minéraux organiques correspondent donc à des sels formés entre le cation de l'oligoélément et l'acide organique correspondant riche en carbone.

Les oligoéléments organiques sont plus efficaces si le complexe minéral préserve sa forme d'origine jusqu'à son absorption dans l'intestin grêle. La force de liaison entre le minéral et le composé organique influence sa biodisponibilité : une forte liaison assure une meilleure stabilité et donc une biodisponibilité plus élevée. (50,51) Ce qui se traduit par une augmentation du niveau d'oligoéléments dans les tissus ainsi qu'une diminution de l'excrétion fécale. (52)

Le composé organique est choisi en fonction de l'élément-trace à transporter, selon plusieurs critères : biodisponibilité optimale, innocuité, stabilité, résistance à l'acidité gastrique, absence de concurrence avec d'autres sels, faible poids moléculaire.

Les combinaisons entre oligoéléments et composés organiques sont nombreuses ; elles sont classées en fonction du type de liaisons ou du type de composé organique :

- Les **gluconates** : gluconate de zinc, de cuivre, de manganèse, de fer... ces formes présentent une excellente absorption par voie perlinguale ;
- Les **citrates** : citrate de zinc, citrate d'ammonium ferrique, citrate de choline ferreux ;
- Les **fumarates** : fumarate de fer ;
- Les **pidolates** : pidolates de zinc, de fer... Ils sont issus de l'acide pyrrolidone carboxylique qui joue un rôle dans divers processus biologiques. Employé par voie orale, cet acide organique assure un transport optimal des oligo-éléments tout en garantissant une bonne tolérance au niveau de la muqueuse intestinale puisqu'il dérive de l'acide glutamique qui est nécessaire au fonctionnement des intestins ;

- Le **picolinate** qui est le transporteur privilégié du chrome et qui représente une source bien assimilable par l'organisme par voie orale ;
- Les formes **colloïdales** : argent colloïdal, or colloïdal, silice colloïdal... Elles sont utilisées par voie orale et sont bien tolérées. Elles ne sont pas altérées par les sécrétions gastriques et protègent ainsi l'oligo-élément jusqu'à son absorption au niveau intestinal ;
- Les **amino-chélatés** : sélénométhionine, sélénocystéine, **bisglycinate** de fer, de zinc... Dans ces formes, l'oligoélément est lié par liaisons covalentes à un ou plusieurs acides aminés (glycine, méthionine, cystéine...). Ce processus de chélation permet de stabiliser et protéger l'oligoélément à travers le tractus gastro-intestinal. Par rapport à toutes les formes précédentes, la forme amino-chélatée présente une biodisponibilité et une tolérance digestive supérieures ainsi que des interactions alimentaires minimisées. (53,54) D'après cette étude, le bisglycinate de zinc montre une biodisponibilité supérieure au gluconate de zinc. (55) Dans le cas du fer, la forme bisglycinate ne provoque pas de nausée, de douleur intestinale, de constipation, de ballonnement, ou encore de goût métallique, contrairement au sulfate ferreux. (56,57)
- Les **amino-complexés** : l'oligoélément est complexé avec un hydrolysate de protéines. L'hydrolyse de protéines correspond à la coupure des liaisons peptidiques entre les acides aminés aboutissant à un hydrolysate de protéines, c'est-à-dire « un mélange de polypeptides, d'oligopeptides et d'acides aminés issus de protéines par une hydrolyse partielle ». Par exemple, le sulfate de zinc peut être amino-complexé à un hydrolysate de protéines de riz.
- Les formes **micro-encapsulées** telle que le fer microencapsulé à technologie liposomale. Le fer, protégé par le liposome, n'entre pas en contact avec la muqueuse gastro-intestinale puisqu'il est absorbé directement à travers la paroi intestinale. Par conséquent, il a une tolérance intestinale élevée.

#### 2.4.4. Transport sanguin

A de rares exception près, on ne retrouve jamais les oligoéléments sous forme d'ions libres dans le sang, mais liés à divers types de transporteurs :

- Des petites molécules (acides aminés, vitamines) avec lesquelles ils forment des complexes. Par exemple, le cobalt et la vitamine B12 forment la cyanocobalamine tandis que le chrome associé à l'acide nicotinique, la cystéine et l'acide glutamique forment le facteur de tolérance au glucose (FTG) ;

- Des protéines non spécifiques comme l'albumine qui grâce à ses sites de fixation peut non seulement transporter des acides gras libres, la bilirubine, des médicaments mais aussi de nombreux métaux ;
- Des protéines spécifiques comme la transferrine, la transcobalamine, les sélénoprotéines, la nickeloplasmine ou encore la céruloplasmine. Cette dernière est une alpha-2-glycoprotéine qui transporte le cuivre dans le plasma sanguin à raison de sept ou huit ions cuivriques par molécule, assurant près de 90% du transport du cuivre. (39)

#### 2.4.5. Stockage tissulaire

Après leur transport, les oligoéléments vont diffuser dans différents tissus puis ils vont y être stockés sous formes de réserves par le biais de protéines dites de stockage. Ces dernières sont soit spécifiques comme la ferritine pour le fer, soit non spécifiques comme les métallothionéines. Chaque métallothionéine, du fait d'une richesse en cystéine, permet la fixation de cinq à sept atomes métalliques identiques ou différents grâce aux groupes thiols SH des cystéines. Les oligoéléments concernés sont le cuivre, le zinc et le manganèse. Ces métallothionéines jouent un rôle régulateur sur leur concentration intracellulaire puisqu'elles les fixent, les stockent puis les libèrent en cas de nécessité. Elles ont également un rôle de détoxification en captant les oligoéléments apportés en excès dans l'organisme et en chélatant des métaux toxiques (plomb, cadmium et mercure). (58)

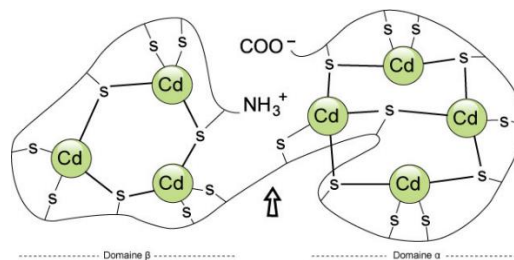


Figure 13 : Schéma d'une métallothionéine piégeant du cadmium. (38)

Chez l'adulte, environ 40% du fluor absorbé est associé aux tissus calcifiés (os et dents) et 1% aux tissus mous, le reste étant excrété. Il n'existe pas de régulation homéostatique du fluor, les stocks dépendant directement du niveau d'apport.

Le stockage des oligo-éléments est le plus souvent hépatique mais il est possible dans d'autres tissus : le rein, le tissu osseux ou encore l'intestin. Cet important stockage au niveau du foie explique la présence de taux plasmatiques élevés de métaux en cas de cytolysé hépatique. (39)



Les oligoéléments peuvent également être incorporés dans des enzymes ce qui, comme nous l'avons vu précédemment, permet leurs principales fonctions.

#### 2.4.6. Excrétion

L'excrétion des oligoéléments se fait essentiellement via les reins ou la bile :

- Oligoéléments à excrétion essentiellement biliaire : cuivre, fer, manganèse, nickel, vanadium ;
- Oligoéléments à excrétion essentiellement urinaire : chrome, cobalt, sélénium, molybdate, iode ;
- Oligoéléments à excrétion possible par la sueur : chrome, cuivre, zinc, sélénium. (39)

La majorité des oligoéléments ayant une excrétion biliaire possède un cycle entérohépatique, ce qui signifie qu'ils sont en grande partie réabsorbés dans le duodénum.

Prenons le cas du fer : le métabolisme du fer est caractérisé par un recyclage quasi complet, il n'y a pas de voie physiologique d'excrétion ; les seules pertes quotidiennes (1 à 2mg/j) résultent des saignements et des desquamations cellulaires qui sont normalement compensés par une absorption intestinale à partir du fer alimentaire. En effet, le pool du fer de l'organisme (4g chez l'homme adulte et 2,5g chez la femme adulte) est en renouvellement permanent : le fer ayant servi à la synthèse de l'hémoglobine est récupéré après la destruction des globules rouges et est réutilisé. (59)

Ainsi, les dysfonctionnements de la sphère digestive (fistules intestinales, syndromes inflammatoires, pancréatites...) sont des causes de carences importantes en perturbant les mécanismes de réabsorption.

### 2.5. Marqueurs du statut en oligoélément

Le dosage par spectrométrie d'absorption est la méthode de référence mais elle ne peut être utilisée en routine. Une autre méthode est la supplémentation enzymatique, qui consiste à évaluer l'activité enzymatique avant et après supplémentation en oligoéléments.

Le dosage simple plasmatique peut évaluer le capital en oligoéléments ou suspecter une perturbation. Concernant l'iode, elle sera plutôt dosée sur les urines de 24h. (60)

Le dépistage des déficits en oligoéléments est parfois difficile à interpréter car beaucoup de marqueurs sont perturbés par la réponse inflammatoire. De plus, les résultats doivent toujours être interprétés en prenant en compte les facteurs éventuels susceptibles de modifier la biodisponibilité des oligoéléments. En effet, la couverture de nos besoins en oligo-éléments varie

selon nos habitudes alimentaires mais aussi selon des facteurs individuels et environnementaux qui seront détaillés plus loin.

## 2.6. Références nutritionnelles

Il importe de distinguer les concepts de besoin nutritionnel et de référence nutritionnelle : si le premier concerne principalement les individus, le deuxième concerne une population, c'est-à-dire un ensemble d'individus considérés comme en bonne santé. Le premier relève du domaine de la mesure expérimentale et a un objectif médical, alors que le deuxième s'inscrit dans une démarche de santé publique. L'articulation entre « l'individu » et « la population » reste une des difficultés majeures, aussi bien lors de l'élaboration des valeurs que lors de leur interprétation. (44)

### 2.6.1. Besoins nutritionnels

Les besoins en un nutriment donné sont définis comme « la quantité de ce nutriment nécessaire pour assurer l'entretien, le fonctionnement métabolique et physiologique d'un individu en bonne santé, comprenant les besoins liés à l'activité physique et à la thermorégulation, et les besoins supplémentaires nécessaires pendant certaines périodes de la vie ». Sous cette définition générale, on distingue :

Les besoins nets : ils expriment une quantité de nutriment utilisé au niveau des tissus, après l'absorption intestinale. Ils comportent également la constitution et le maintien des réserves. On peut définir les réserves en un nutriment comme ce qui permet de faire face à l'irrégularité de l'apport et à un accroissement provisoire des besoins dans certaines situations physiologiques et pathologiques. Cependant, il est difficile de définir un niveau optimal de réserves. La réserve idéale devrait être facilement mobilisable et ne pas avoir de conséquences néfastes pour l'organisme.

Les besoins nutritionnels : ils expriment une quantité de nutriment qui doit être ingérée pour couvrir les besoins nets en tenant compte de la quantité réellement absorbée. Cette absorption est très variable selon les individus, selon les nutriments, et selon la nature du régime alimentaire. Il suffit de diviser le besoin net par le taux d'absorption pour obtenir le besoin nutritionnel.

Les besoins nutritionnels moyens (BNM) résultent des valeurs acquises sur un groupe expérimental constitué d'un nombre limité d'individus et correspondant à la moyenne des besoins individuels. (44)

### 2.6.2. Références nutritionnelles pour la population (RNP)

La RNP est l'apport qui couvre en théorie le besoin de presque toute la population considérée (97,5 % dans la plupart des cas), tel qu'estimé à partir des données expérimentales. La RNP est calculée à partir de l'estimation des paramètres de la distribution du besoin. Le plus souvent, on considère que la distribution du besoin dans la population suit une loi normale. La RNP est estimée à partir du BNM auquel on ajoute deux écart-types, pour déterminer ainsi l'apport qui couvre le besoin de 97,5 % de la population. L'écart-type étant le plus souvent estimé à 15 % du BNM, la RNP équivaut alors à 1,3 fois le BNM.

Cette définition correspond à celle du terme « apport nutritionnel conseillé » (ANC), qui n'a plus cours aujourd'hui et qui était également utilisé par extension pour l'apport satisfaisant (AS).

Les références nutritionnelles sont établies en France par l'ANSES et introduisent certaines nuances. En effet, les valeurs proposées ne sont pas des normes contraignantes mais des repères pour les individus ou des références pour les populations. Les atteindre permet de s'assurer qu'il n'y a pas de problème nutritionnel pour le groupe considéré ; à l'opposé, ne pas les atteindre n'est pas synonyme de malnutrition ou de carence.

La référence à la journée doit être nuancée et considérée comme une valeur moyenne : pour de nombreux nutriments, en fonction de leur métabolisme ou de leur stockage, l'apport équilibré sur une période aussi courte n'est pas strictement nécessaire et peut être établi sur plusieurs jours voire plusieurs semaines. (44)

Les définitions des termes utilisés en nutrition varient selon les auteurs et ont évolué au cours du temps comme le montre le tableau ci-dessous.

Références nutritionnelles		
France (2016)	Référence nutritionnelle pour la population (RNP)	Besoin nutritionnel moyen (BNM)
France (2001)	Apport nutritionnel conseillé (ANC)	BNM
Europe (2010)	<i>Population reference intake</i> (PRI)	<i>Average requirement</i> (AR)
Etats-Unis (2000)	<i>Recommended Dietary Allowance</i> (RDA)	<i>Estimated average requirement</i> (EAR)
OMS (2003)	<i>Recommended nutrient intake</i> (RNI)	<i>Estimated average requirement</i> (EAR)

Tableau 4 : Terminologie des références nutritionnelles selon les pays. (61)

D'autres termes relatifs aux références nutritionnelles ont été définis et sont présentés ci-dessous.

### **2.6.3. Limites supérieures de sécurité (LSS)**

Les RNP ont été élaborés pour résoudre des états de déficience ; cependant, si la déficience subsiste et que l'apport en oligoélément doit être augmenté, on peut s'interroger sur les éventuels risques liés à l'enrichissement des aliments et à l'accroissement de la consommation de compléments alimentaires. Ainsi, la limite supérieure de sécurité (LSS) est définie comme l'apport journalier chronique maximal d'un minéral considéré comme peu susceptible de présenter un risque d'effets indésirables sur la santé de toute la population. La détermination de cette valeur a fait appel à des méthodes classiques de toxicologie : une revue de la littérature scientifique, a permis, pour les nutriments étudiés, de définir chez l'Homme, soit la dose maximale sans effet (NOAEL), soit la dose minimale ayant entraîné un effet néfaste (LOAEL). Cette dose a été divisée par un facteur de sécurité empirique de 10, classiquement utilisé en toxicologie. Ce facteur devrait permettre de prendre en compte les susceptibilités individuelles, la variabilité des consommations selon les individus ainsi que la variabilité des interactions entre nutriments en fonction de la nature précise de l'alimentation de chacun, et la durée. Si le résultat est inférieur à la valeur de la RNP, c'est cette donnée qui a été alors retenue comme limite de sécurité. Ces limites ne s'appliquent pas dans le cadre d'une prescription médicale personnalisée et encadrée.

(44)

Y-a-t-il un intérêt à dépasser les RNP ?

Entre les deux valeurs, RNP et LSS, se situe une zone plus ou moins large qui est la source actuelle de nombreuses discussions et controverses. Les RNP couvrent les besoins proprement nutritionnels « normaux » et doivent être considérés comme des apports optimaux, au niveau d'une population, dans l'état actuel des connaissances. Au-delà de cette valeur, on cherchera d'éventuels effets pharmacologiques bénéfiques. La fixation d'une limite entre le nutritionnel et le pharmacologique relève dans certains cas de l'arbitraire. Pour les nutriments indispensables à des activités enzymatiques, ces activités n'augmentent plus à partir d'un certain niveau d'apport (phénomène de saturation). En revanche, pour d'autres systèmes impliqués dans la défense antioxydante de l'organisme, les niveaux d'activités sont proportionnels aux quantités apportées.

(44)

#### 2.6.4. Apport satisfaisant (AS)

L'AS est défini comme l'apport moyen d'une population ou d'un sous-groupe pour lequel le statut nutritionnel est jugé satisfaisant. L'AS est la référence nutritionnelle retenue dès lors que le BNM et donc la RNP ne peuvent pas être estimés, faute de données suffisantes. (44)

Toutes les valeurs recommandées par l'ANSES pour chaque oligoélément sont à retrouver en annexe.

### 2.7. Sources d'apports alimentaires

Les oligoéléments n'étant pas synthétisés par l'organisme, ils doivent obligatoirement être apportés par l'alimentation ou la nutrition artificielle. L'alimentation par voie orale est bien sûr prioritaire et constitue des sources très variées d'oligoéléments. Cependant, contrairement à nos ancêtres où les terres étaient plus riches en minéraux, l'alimentation s'est aujourd'hui fortement appauvrie. Ainsi pour une même quantité de nourriture ingérée, les apports en oligoéléments et leur absorption sont relativement plus faibles qu'à une certaine époque.

Oligoéléments	Sources alimentaires
Chrome	Chocolat, céréales complètes, fromage, abat, charcuterie, sucres et confiseries, levure de bière
Cuivre	Abats, cacao, mollusques, crustacés, noix de cajou
Fer	Fer héminique : abats (boudin noir, foie, rognons), coquillages, viande rouge, viande blanche, poisson Fer non héminique : céréales complètes, légumineuses, fruits secs, légumes verts, produits laitiers, cacao, épices
Fluor	Eaux minérales, poissons marins, thé, sels fluorés
Iode	Algues, sel iodé, sel marin gris, poissons marins, mollusques, crustacés, jaune d'œuf
Manganèse	Thé, céréales complètes, graines, noix, légumes
Molybdène	Légumineuses, céréales, produits laitiers, abats, noix
Sélénium	Poissons, foie, noix du Brésil, graines de luzerne, œufs
Zinc	Fruits de mer, viandes, abats, légumineuses, fromage, œufs

Tableau 5 : Principales sources alimentaires d'oligoéléments essentiels. (3)

### 3. L'oligothérapie et ses différentes approches

Comme cité brièvement au début de cet exposé il existe trois tendances en oligothérapie, selon l'usage qu'il en est fait :

- Catalytique ou fonctionnelle : les oligoéléments sont employés à des doses infinitésimales pour prévenir ou soigner des maladies fonctionnelles.
- Nutritionnelle : les oligoéléments sont employés à des doses nutritionnelles, c'est à dire mimant l'alimentation, pour corriger ou prévenir un déficit en oligoéléments.
- Pharmacologique : les oligoéléments sont utilisés à des doses importantes (plusieurs fois supérieures aux RNP) afin d'obtenir un effet pharmacologique. (5)

#### 3.1. Approche catalytique ou fonctionnelle

En 1932, le Docteur Jacques Ménétrier, en s'appuyant sur les travaux de Gabriel Bertrand, posa les fondements de la médecine fonctionnelle ou catalytique en publiant son ouvrage *La Médecine des Fonctions*.

Une maladie fonctionnelle désigne « un concept assez flou qui englobe des manifestations cliniques sans cause évidente ni altération anatomique identifiable ». Cinq critères permettent d'établir un diagnostic de pathologie fonctionnelle lorsqu'ils sont réunis:

- Anatomopathologique : absence de lésions histologiques ;
- Clinique : manifestations poly-symptomatiques ;
- Évolutif : la symptomatologie fonctionnelle varie au fil du temps ou en fonction d'événements intercurrents ;
- Étiologique : non spécifique, conjointe ou contingente ;
- Biologique : modifications des cycles biologiques et de la sensibilité hormonale. (61)

Au cours de ses recherches, il observa que l'organisme est traversé par un flux continu de matière et d'énergie, et que les réactions chimiques responsables de leur production, au niveau cellulaire, sont régulées par les systèmes enzymatiques. L'activité de ces systèmes étant extrêmement ordonnée, tout blocage ou ralentissement dans les catalyses enzymatiques peut entraîner des pathologies. En effet, un dysfonctionnement dans une voie métabolique peut en entraîner d'autres, créant ainsi des déséquilibres fonctionnels. Si ce blocage persiste, il peut évoluer vers des lésions organiques. L'administration d'oligo-éléments, agissant comme biocatalyseurs, permet de lever ces blocages métaboliques, rétablissant ainsi l'équilibre et contribuant à prévenir ou traiter les troubles fonctionnels.

Il a également observé que les oligo-éléments, en tant que biocatalyseurs, exercent leur activité régulatrice optimale à des doses extrêmement faibles, de l'ordre du millionième de gramme. Cette particularité explique qu'ils agissent de manière qualitative plutôt que quantitative. Ainsi, l'oligothérapie catalytique repose sur l'utilisation des oligo-éléments à très faibles doses, visant à corriger les manifestations fonctionnelles par leur action de biocatalyse.

Dans la continuité de ses recherches, le Docteur Ménétrier a classé les manifestations fonctionnelles en quatre modes réactionnels ou diathèses, ainsi qu'en un syndrome de « désadaptation ». Chaque diathèse correspond à un « terrain » spécifique, qui résulte d'une combinaison de facteurs génétiques, environnementaux et d'antécédents personnels, et chaque terrain prédispose l'individu à certaines pathologies. Le terrain d'un individu repose sur deux éléments : sa nature, ou constitution, qui correspond à ce qu'il est à la naissance, et son évolution, ou tempérament, qui reflète ce qu'il devient au fil du temps.

Dans des circonstances particulières de la vie, cette prédisposition peut entraîner un déséquilibre ou un dysfonctionnement mineur, donnant naissance à un trouble fonctionnel. Si ce trouble n'est pas pris en charge, il risque d'évoluer vers une pathologie organique.

La symptomatologie d'un patient est associée à une diathèse dominante, chaque diathèse ayant ses propres caractéristiques. Cela permet de déterminer le traitement approprié, car pour chaque diathèse, il existe un oligo-élément, ou plus fréquemment une combinaison d'oligo-éléments régulateurs de base, auxquels s'ajoutent des oligo-éléments complémentaires. (3,62)

### **3.1.1. Diathèse I – « Allergique »**

La diathèse allergique se manifeste par des réactions excessives du système immunitaire face à des allergènes environnementaux ou alimentaires, normalement inoffensifs. Cette prédisposition est en grande partie génétique, ce qui signifie que si un parent ou un frère/sœur souffre d'allergies, il y a plus de risques qu'un enfant développe également des allergies. L'interrogatoire devra donc porter une attention particulière aux antécédents allergiques, personnels ou familiaux.

Les symptômes apparaissent de manière brutale, aigue et périodique et se manifestent par un large éventail de troubles, selon les zones du corps touchées. Ils peuvent être légers (rhinite, conjonctivite allergique, eczéma atopique) ou plus graves (œdème de Quincke, choc anaphylactique, asthme). D'autres manifestations pathologiques peuvent également être rapportées par le patient :

- Migraines de nature périodiques ;
- Algies rhumatismales diffuses et migrantes, sans lésions ni déformations articulaires ;

- Troubles dyspeptiques, allergies alimentaires et syndrome du côlon irritable ;
- Hyperménorrhée et dysménorrhée ;
- Manifestations cliniques de l'hyperthyroïdie, telles que nervosité, tachycardie et amaigrissement ;
- Troubles cardiovasculaires, palpitations et hypertension artérielle symptomatique.

Cette diathèse est principalement observée chez les adolescents et les jeunes adultes. Ses manifestations tendent à diminuer, voire à disparaître, vers la cinquantaine pour être remplacées par celles de la diathèse III, dite « dystonique ».

Le traitement biocatalyseur spécifique de la diathèse I repose sur l'utilisation du manganèse, et les oligoéléments complémentaires sont le soufre et l'iode. (3,63)

### **3.1.2. Diathèse II – « Hyposthénique »**

La diathèse hyposthénique (hypothénie = faible tonicité musculaire) se caractérise par une constitution fragile de l'organisme, marquée par une faiblesse physique et une susceptibilité accrue aux infections et aux maladies chroniques. Bien que cette constitution ne soit pas une maladie en soi, elle prédispose l'individu à des affections liées à la fatigue, à la fragilité et à une faible vitalité. Si elle n'a pas donné lieu à une pathologie « tuberculeuse », elle tend à se stabiliser et même à régresser pour aboutir à une maturité et à une vieillesse assez équilibrées.

En raison de la faiblesse générale de l'organisme et du système immunitaire relativement moins efficace, les maladies fréquentes incluent les infections respiratoires (bronchites, asthme), ORL (rhinites, pharyngites, angines, otites, sinusites), urinaires (cystites récidivantes) et digestives. Des troubles digestifs tels que les dyspepsies, les maladies intestinales fonctionnelles, les troubles de transit ou une mauvaise absorption des nutriments sont également observés.

De plus, les individus hyposthéniques sont généralement plus sensibles à la fatigue chronique et à l'épuisement, même en l'absence de maladie aiguë.

Sur le plan psychologique, la diathèse hyposthénique peut être associée à une certaine sensibilité émotionnelle, une tendance à l'anxiété ou à la dépression. Chez les enfants, un retard de croissance et des problèmes de développement physique peuvent y être associés en raison de la faible constitution physique.

La thérapie catalytique repose sur l'administration du complexe manganèse-cuivre, le cuivre étant fréquemment utilisé en tant qu'oligo-élément complémentaire. (3,63)



### **3.1.3. Diathèse III – « Dystonique »**

La diathèse dystonique est considérée par J. Ménétrier comme le début du vieillissement, car elle se manifeste principalement après 40-50 ans, et survient le plus souvent après une diathèse « jeune » (diathèse I). L'ensemble de la diathèse traduit bien l'évolution du fonctionnel vers le pathologique. En effet, il s'agit d'une prédisposition à développer des troubles liés à la tonicité musculaire, incluant des spasmes, des contractions musculaires anormales et une raideur généralisée. Elle peut également être associée à des troubles émotionnels tels que l'anxiété et la dépression, souvent en raison du manque de contrôle ressenti sur le corps et la douleur musculaire persistante. Le stress peut également aggraver les symptômes dystoniques, formant un cercle vicieux.

Les manifestations physiques et fonctionnelles qui peuvent être observées sont les suivantes :

- Céphalées à l'arrière de la tête ou au niveau du cou en raisons des spasmes dans la région cervicale ;
- Troubles du sommeil, insomnie ;
- Fatigue générale ;
- Troubles circulatoires des membres inférieurs : lourdeur, crampes, paresthésies, varices ;
- Troubles gastro-intestinaux : gastro-duodénite, ulcère gastro-duodéal, dyskinésie des voies biliaires, syndrome du côlon irritable et météorisme ;
- Arthroses : gonflement articulaire, état goutteux.

Bien que la diathèse dystonique soit souvent associée à une prédisposition héréditaire, elle peut également se manifester de manière sporadique chez certains individus sans antécédents familiaux directs de troubles moteurs ou musculaires.

Le catalyseur spécifique de la diathèse dystonique est l'association manganèse-cobalt, tandis que les oligoéléments complémentaires sont le cobalt, le magnésium, le potassium et le lithium. (3,63)

### **3.1.4. Diathèse IV – « Anergique »**

La diathèse anergique est une prédisposition constitutionnelle caractérisée par une faible vitalité et une faiblesse du système immunitaire. Le terme « anergie » provient du grec « anergos » signifiant « sans énergie ». Elle peut se manifester de manière insidieuse ou survenir brutalement à la suite de diverses agressions médicamenteuses, chirurgicales ou psychologiques. Bien que

cette constitution puisse être influencée par des facteurs génétiques, elle est souvent exacerbée par un mode de vie déséquilibré, un stress prolongé, ou des carences nutritionnelles.

Sur le plan physique, la diathèse anergique se traduit par une altération générale de l'état de santé du patient plutôt que par des symptômes locaux. En effet, les personnes ayant une diathèse anergique peuvent présenter les caractéristiques suivantes :

- Fatigue et manque d'énergie : sentiment d'épuisement après des efforts modérés, asthénie qui ne s'améliore pas avec le repos ;
- Faible résistance aux infections : système immunitaire moins réactif, infections contractées prennent plus de temps à guérir et sont plus récurrentes ;
- Apathie et désintérêt : manque d'enthousiasme pour les activités quotidiennes, sentiment de détachement émotionnel, dépression légère, désintérêt général pour la vie sociale ;
- Diminution de l'activité mentale : lenteur cognitive, difficulté à se concentrer, manque de motivation ;
- Récupération lente après un effort : difficulté à récupérer après un effort physique ou émotionnel.

La diathèse IV résulte d'une inhibition généralisée des fonctions de catalyse enzymatique et requiert un traitement basé sur l'association cuivre-or-argent. (3,63)

Les quatre diathèses représentent des modes réactionnels généraux qui, selon les individus, peuvent évoluer au fil du temps. En effet, un sujet peut progressivement passer des diathèses I ou II, dites « diathèses de naissance », car elles sont principalement déterminées par le patrimoine génétique et familial, vers les diathèses III et IV, qualifiées de « diathèses d'involution ». Les diathèses I et II, également appelées « diathèses jeunes », reflètent la vitalité et la capacité de défense et d'adaptation de l'organisme. En revanche, les diathèses III et IV, appelées « diathèses vieilles », marquent une diminution progressive de cette vitalité, signe de l'usure du corps et de l'organisme face aux agressions au fil du temps.

L'évolution des diathèses peut être accélérée par des infections répétées, des interventions chirurgicales, des traumatismes physiques ou psychiques, des abus alimentaires, sexuels ou médicamenteux ainsi qu'un surmenage physico-psychique. Cependant, il est possible, en administrant l'oligo-élément correspondant à la diathèse d'involution, de ralentir cette progression et même de revenir vers un état de santé plus « jeune ».

### 3.1.5. Syndrome de « désadaptation »

Ce syndrome, bien qu'il ne constitue pas une diathèse à part entière, peut néanmoins y être associé. Il a été décrit par J. Ménétrier comme une difficulté d'adaptation des glandes endocrines aux stimuli hypophysaires, en particulier dans les axes hypophyso-génital et hypophyso-pancréatique.

Comportementalement, le patient présente temporairement une diminution des capacités intellectuelles, souvent accompagnée d'une alternance entre périodes euphoriques et dépressives, ainsi que d'une irritabilité marquée. Une asthénie cyclique peut également se manifester.

En lien avec l'axe hypophyso-génital, plusieurs manifestations pathologiques peuvent se développer, telles que des retards de développement, une impuissance sexuelle fonctionnelle, des troubles ovariens et du cycle menstruel ou encore de l'énurésie. En relation avec l'axe hypophyso-pancréatique, les perturbations du métabolisme glucidique entraînent des symptômes tels que : boulimie, malaise avant les repas et crises hypoglycémiques, somnolence post-prandiale.

Pour réguler l'axe hypophyso-génital, on utilise l'association Zinc-Cuivre. Quant à l'axe hypophyso-pancréatique, le traitement approprié fait appel au complexe Zinc-Nickel-Cobalt. (3,63)

	<b>Diathèse I - « allergique »</b>	<b>Diathèse II - « hyposthénique »</b>
<b>Profil type</b>	Adolescent et sujet jeune présentant des antécédents d'allergies	Sujet âgé de moins de 35 ans prédisposé aux infections récidivantes
<b>Comportement</b>	Optimiste, hyperactif, émotif et lors de stress : irritable et coléreux Sujet de mauvaise humeur, asthénique le matin et euphorique le soir	Calme, réfléchi, fragile et instable, faiblement résistant aux efforts physiques et intellectuels. Fatigabilité croissante la journée et à l'effort et asthénie le soir
<b>Manifestations morbides</b>	Symptomatologie aiguë et périodique principalement de type	Infections récidivantes au niveau ORL, respiratoire, gastro-

	allergique : urticaire, rhinite, conjonctivite, eczéma...	intestinal et de la sphère génito-urinaire
<b>Oligo-éléments :</b>		
- <b>Régulateurs</b>	Manganèse	Manganèse-cuivre
- <b>Complémentaires</b>	Soufre et iode	Cuivre

	<b>Diathèse III - « dystonique »</b>	<b>Diathèse IV – « anergique »</b>
<b>Profil type</b>	Sujet entre 40 et 50 ans décrivant les premiers signes du vieillissement organique	Sujet de tout âge, ayant un système immunitaire défaillant
<b>Comportement</b>	Angoissé avec sentiment de vieillissement, baisse de la concentration et de la mémoire ; Asthénie matinale et fatigue croissante la journée	Atteinte de l'état général : manque de vitalité, asthénie globale, baisse des facultés intellectuelles, attitude de renoncement, désintérêt, isolement...
<b>Manifestations morbides</b>	Vieillissement global lésionnel avec troubles de la circulation et gastro-intestinaux, rhumatismes...	Déficience de l'immunité à l'origine d'états infectieux et inflammatoires chroniques et récidivants, de syndromes dépressifs...
<b>Oligo-éléments :</b>		
- <b>Régulateurs</b>	Manganèse-cobalt	Cuivre-or-argent
- <b>Complémentaires</b>	Cobalt, magnésium, potassium et lithium	

	<b>Syndrome de « désadaptation »</b>
<b>Profil type</b>	-
<b>Comportement</b>	Baisse des capacités intellectuelles, alternance de phases euphoriques et dépressives avec asthénie cyclique.
<b>Manifestations morbides</b>	Liées à l'axe hypophyso-génital : impuissance, dysfonctions ovariennes et du cycle menstruel, énurésie... Liées à l'axe hypophyso-pancréatique : boulimie, malaise préprandial et somnolence après les repas...

<b>Oligoéléments :</b>	
- <b>Régulateurs</b>	Zinc-Cuivre pour le syndrome de l'axe hypophyso-génital
- <b>Complémentaires</b>	Zinc-Nickel-Cobalt pour celui de l'axe hypophyso-pancréatique

Tableau 6 : Synthèse des caractéristiques des quatre diathèses de J. Ménétrier et du syndrome de désadaptation. (63)

Bien que cette approche de l'usage thérapeutique des oligoéléments a longtemps été la seule, le conseil pharmaceutique reste timide dans ce domaine car cette médecine alternative reste empirique, fondée essentiellement sur l'observation clinique. Le manque de preuves ainsi que l'absence d'autres études à grande échelle depuis les années 1930 constituent un réel frein dans la compréhension et la confirmation de son efficacité.

Alors que l'intérêt thérapeutique de l'oligothérapie nutritionnelle est avéré et documenté, celui de l'oligothérapie catalytique peut paraître, en l'absence de nouvelles données, incertain.

### 3.2. Approche nutritionnelle dans la lutte des déficits

Née dans les années 1950, l'oligothérapie nutritionnelle constitue la deuxième forme d'utilisation des oligo-éléments et des éléments minéraux. A l'époque, grâce à l'essor considérable de la science de l'alimentation, le rôle physiologique et les apports nécessaires de plusieurs oligo-éléments ont pu être définis. Si quantitativement nos besoins en nutriments sont moins importants qu'auparavant à cause d'une dépense énergétique plus faible (climatisation, chauffage, transports facilités...), qualitativement les besoins restent toujours très proches de ceux de nos ancêtres. En théorie, une alimentation suffisante, variée et équilibrée permet de fournir des apports en oligoéléments convenables. Cependant, malgré l'abondance de l'offre alimentaire dans les pays industrialisés, les résultats des enquêtes montrent des déficits en oligoéléments d'origines diverses et variées dans différents groupes de la population générale. (60,64)

Ces déficits, aussi appelés déficiences, correspondent à une insuffisance en oligo-éléments dans l'organisme qui est en général modérée et sans conséquence pathologique notable. Néanmoins, s'ils ne sont pas corrigés, les déficits en oligo-éléments peuvent évoluer vers des carences, la carence correspondant à une insuffisance majeure en oligo-éléments dans l'organisme et qui est à l'origine de manifestations pathologiques parfois dramatiques. (65)

Selon l'OMS, la carence en fer, aussi appelée carence martiale, est le premier problème nutritionnel au niveau mondial. En 2004, elle touche 24% de la population : son incidence dans les pays développés se situe approximativement entre 4 et 10%, tandis que dans les pays en développement, ce chiffre augmente de façon spectaculaire pour atteindre environ 40%. (8)

De nombreux facteurs, individuels et environnementaux, sont impliqués dans ces déficits :

- Facteurs génétiques
- Facteurs nutritionnels
- Facteurs physiologiques
- Facteurs pathologiques
- Facteurs pharmacologiques et iatrogènes.

L'oligothérapie nutritionnelle a pour but de corriger un déficit nutritionnel, compenser une augmentation des besoins ou une modification de la biodisponibilité des oligoéléments, au moyen d'un apport alimentaire adapté ou d'un apport exogène via des compléments alimentaires. Les quantités requises en oligoéléments sont de l'ordre du milligramme. (66)

### **3.2.1. Facteurs génétiques**

Des perturbations du métabolisme et/ou de la synthèse de certains oligoéléments peuvent être d'origine génétique, c'est par exemple le cas du cuivre dans la maladie de Menkès et du zinc dans l'acrodermatite entérohépatique. Dans ces différentes pathologies, une anomalie génétique altère la biodisponibilité de l'oligoélément qui, par conséquence, ne peut plus remplir ses différentes fonctions physiologiques essentielles.

#### **a) La maladie de Menkès**

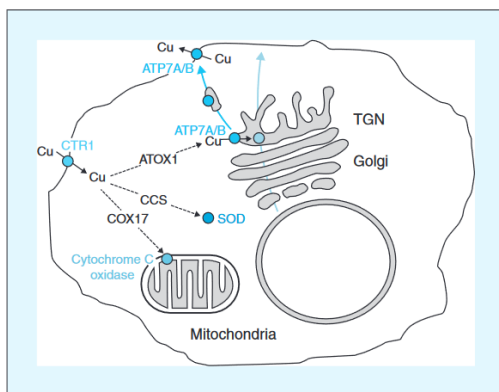
La maladie de Menkès est une maladie congénitale, liée au sexe, qui se caractérise par un déficit général en cuivre par défaut d'absorption intestinale. Elle a été individualisée en 1962 par le docteur John H. Menkès, neurologue pédiatrique américain, comme le syndrome des cheveux en vrille (« Kinky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

Il s'agit d'une maladie génétique, de transmission récessive liée à l'X, qui est due à des mutations du gène ATP7A, gène localisé sur le chromosome X au locus Xq 13.3 et codant pour une protéine de transport du cuivre, l'ATP7A ou protéine de Menkès. Plus de 160 mutations de ce gène ont été décrites, il peut s'agir d'insertions, de délétions, de modifications d'un seul nucléotide ou d'anomalies d'épissage. Cette maladie est rare, son incidence est estimée à 1 naissance pour 250 000 naissances chez les européens. (67)

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

- Elle participe à l'absorption intestinale du cuivre en assurant son passage du cytosol de l'entérocyte vers la circulation sanguine ;
- Dans toutes les cellules de l'organisme (hormis celles du foie), l'ATP7A assure le transport du cuivre au niveau de l'appareil de Golgi et permet ainsi son incorporation dans les enzymes cupro-dépendantes. Elle assure également l'élimination du cuivre excédentaire intracellulaire. (68)

Dans la maladie de Menkès, du fait de mutations du gène ATP7A, cette protéine présente une activité très diminuée voire complètement absente. Il en résulte un déficit général en cuivre dans l'organisme, les ions cuivriques du bol alimentaire restant bloqués dans les entérocytes, et une perte de fonction des enzymes cupro-dépendantes (cytochrome-C-oxydase, lysyl oxydase, tyrosinase...) puisque ces enzymes ne sont plus approvisionnées en cuivre par l'ATP7A. (69)



ATOX1 : molécule chaperonne pour l'adressage du cuivre aux protéines ATP7A ou ATP7B selon le type cellulaire.

CCS : molécule chaperonne pour l'adressage du cuivre vers la superoxyde dismutase (SOD)

COX17 : molécule chaperonne pour l'adressage du cuivre vers la cytochrome-C-oxydase

Figure 14 : Métabolisme intracellulaire du cuivre. (70)

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

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

- des troubles neurologiques avec une hypotonie axiale et une spasticité, un retard mental sévère, une hypothermie, des convulsions partielles et généralisées, des difficultés dans l'alimentation. Ces troubles sont liés à une dégénérescence cérébrale et cérébelleuse ;
- un retard de croissance ;
- une peau sèche, épaisse et pâle ;

- une dysmorphie crâniofaciale avec affaissement des joues par hypotonie donnant un aspect joufflu au visage ;
- un aspect remarquable des cheveux, des cils et des sourcils : ils sont clairsemés, hypopigmentés, ternes, raides et ont tendance à se casser. Au microscope optique, il pourra être retrouvé sur certains cheveux un pili torti, c'est-à-dire une torsion axiale de 180° du cheveu sur lui-même, mais ce signe clinique n'est pas constant ni spécifique de cette maladie.



Figure 15 : Dysmorphie crâniofaciale et aspect remarquable des cheveux chez un nouveau-né atteint d'une forme sévère de maladie de Menkès. (71)



Figure 16 : Pili torti observé en microscopie optique sur les cheveux d'un nouveau-né atteint d'une forme sévère de maladie de Menkès. (71)

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

Le diagnostic initial repose sur les signes cliniques, il est étayé par la mise en évidence d'un faible taux sérique de cuivre et de céruloplasmine. Cependant, dans la période néonatale, ces marqueurs doivent être interprétés avec prudence, car leurs niveaux sont également faibles chez les nouveau-nés en bonne santé. Au cours de cette période, l'analyse des catécholamines plasmatiques traduisant un déficit de la dopamine bêta-hydroxylase, peut servir de test diagnostique lorsque le diagnostic clinique est évocateur de la maladie de Menkès. Bien qu'ils ne soient pas spécifiques, d'autres examens approfondis sont utiles pour compléter le bilan clinique, notamment la microscopie optique (pour les cheveux), l'imagerie radiologique (pour l'ostéoporose généralisée, l'évasement et les éperons métaphysaires dans les os longs, la réaction



et l'épaississement périostés diaphysaires et les os wormiens au niveau des sutures crâniennes) et l'artériographie (tortuosité artérielle, notamment des artères intracrâniennes). Le diagnostic définitif repose sur des tests de génétique moléculaire.

Le traitement de la maladie de Menkès consiste à administrer, par voie parentérale, du cuivre sous forme de cuivre-histidine. S'il est instauré précocement (avant l'apparition des convulsions et de la détérioration neurologique), ce traitement peut limiter le développement des troubles neurologiques et prolonger la survie de l'enfant. (72)

### **b) L'acrodermatite entérohépatique**

L'acrodermatite entérohépatique est une maladie génétique de transmission autosomique récessive dont l'incidence est très rare, avec environ 0.2 cas pour 100 000. Elle est liée à des mutations du gène SLC39A4 codant le transporteur du zinc présent sur la bordure en brosse des entérocytes et qui conduit à un déficit de l'absorption digestive du zinc et, par conséquent, à un déficit systémique en zinc.

La maladie se déclare généralement au moment du sevrage du lait maternel ou au cours des 10 premières semaines de vie si le bébé n'est pas allaité. Elle se caractérise par des affections cutanées (plaques rosées eczémateuses pouvant devenir pustuleuses et crouteuses) au niveau de la tête, des coudes, mains, genoux, pieds, autour des orifices, de l'anus et des organes génitaux. A ces caractéristiques cutanées s'ajoutent des diarrhées, une alopécie et un retard de croissance staturo-pondérale. (73)



Figure 17 : Acrodermatite entérohépatique avec dermatite périanale et périnéale. (73)



Figure 18 : Dermatite psoriasiforme faciale et alopécie chez un enfant atteint d'acrodermatite entérohépatique. (73)

Elle peut avoir une issue fatale si un apport en zinc n'est pas fourni au nourrisson au moment du sevrage. En revanche, si le diagnostic est correct, l'administration de 1 à 3 mg/jour par voie orale de sels de zinc permet généralement une rémission complète. Le pronostic à long terme de la maladie traitée est bon, mais le traitement ne doit jamais être interrompu. (74)

### 3.2.2. Facteurs nutritionnels

Les résultats des enquêtes alimentaires montrent une diminution progressive des apports nutritionnels en éléments-trace. Dans les pays développés, cette insuffisance d'apport est principalement liée à une densité nutritionnelle basse des repas. Celle-ci est due, en partie, à l'alimentation moderne qui appauvrit la teneur en micronutriments des aliments à cause de :

- l'appauvrissement des sols par les techniques de culture intensive, le raffinage des aliments ou encore l'utilisation d'engrais chimiques azotés réduisant la biodisponibilité des métaux par chélation ;
- les nouvelles habitudes alimentaires telles que la consommation d'aliments à densité calorique élevée, riches en phytates et pauvres en micronutriments ;
- la hausse de la consommation d'aliments transformés comme le pain, la charcuterie ou les plats préparés riches en sel non iodé ;
- les modes de conservation ou de cuisson des aliments qui peuvent modifier la quantité d'oligoéléments. Par exemple, la cuisson dans l'eau élimine une partie des oligo-éléments présents dans l'aliment tandis que la cuisson à la vapeur douce les conserve. (65,75,76)

Ensuite, les régimes avec exclusions alimentaires tels que le végétarisme et le végétalisme sont aussi responsables d'une diminution des apports en oligoéléments.

Le régime végétalien, qui est le plus restrictif, exclut la totalité des aliments d'origine animale ainsi que leurs dérivés, comme le miel par exemple. Les végétaliens se nourrissent donc exclusivement à partir d'aliments cultivés d'origine végétale (fruits, légumes, légumineuses, oléagineux, graines). Deux variantes de ce régime existent et sont encore plus restrictives : le crudivorisme (ou crudi-végétalisme) qui combine une alimentation végétalienne et l'absorption d'aliments exclusivement crus, et le fruitarisme (ou fructivorisme) qui se définit par une alimentation basée sur la seule consommation de fruits. (77)

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

- Le régime ovo-lacto-végétarien exclut uniquement la viande. Tout autre aliment d'origine animale, tel que le poisson, les oeufs, les laitages ou encore le miel sont consommés ;

- Les ovo-végétariens excluent de leur alimentation la viande, le poisson et les produits laitiers mais consomment des oeufs ;
- Le régime lacto-végétarien exclut, quant à lui, la consommation d'oeufs et d'aliments provenant de la chair animale mais inclut les produits à base de lait. (77)

Le régime végétarien ne présente pas de danger pour la santé puisqu'il n'exclut pas l'ensemble de protéines animales, les œufs et produits laitiers pouvant la plupart du temps être consommés. De ce fait, la complémentation, que ce soit en vitamines, en minéraux ou en oligo-éléments, n'est pas nécessaire dans ce type de régime dans la mesure où les apports alimentaires sont suffisants, variés et équilibrés. (78)

À l'inverse, le végétalisme, plus extrémiste dans la restriction alimentaire, expose à des risques carenciels avérés. Ce régime entraîne fréquemment des déficits qui peuvent être potentiellement sévères notamment en vitamine B12, en calcium mais aussi en iode. En effet, l'iode se trouvant essentiellement dans les aliments d'origine marine, le jaune d'œuf et les fromages.

L'iode n'est pas le seul oligo-élément à risque de carence, le fer et le zinc sont également concernés pour les raisons suivantes. Les végétaliens ont souvent des apports importants en fer en raison d'une alimentation riche en céréales, légumineuses et fruits secs oléagineux. Cependant, il s'agit d'apports en fer non héminique qui est très peu absorbé par l'organisme en comparaison au fer héminique trouvé dans la viande. Cette mauvaise biodisponibilité explique ainsi la présence de déficits en fer chez le végétalien. Quant au zinc, le déficit est plus ponctuel et il s'observe essentiellement chez l'individu qui consomme des quantités importantes de graines et de céréales complètes. En effet, l'enveloppe des graines et des céréales est riche en phytates qui vont chélater divers cations les rendant inassimilables par l'organisme. Parmi les oligo-éléments chélatés, seul le déficit en zinc a été décrit chez le végétalien. (79,80)

Ainsi, la supplémentation en vitamine B12 est obligatoire chez le végétalien pour couvrir les besoins journaliers ; tandis que la complémentation en oligo-éléments, notamment en iode et en fer, n'est pas une obligation. Néanmoins, elle trouve toute sa place dans ce régime afin de prévenir et de corriger les déficits. Concernant le zinc, la complémentation n'est pas nécessairement préconisée, de simples recommandations peuvent être suffisantes pour prévenir les déficits. Par exemple, préférer la consommation de graines germées qui renferment moins de phytates ou faire tremper les légumes secs, les graines et les céréales pendant 12h avant de les cuisiner pour éliminer une partie des phytates. (79)

Enfin, malgré un apport énergétique supérieur à celui des sujets de poids normal, les déficits d'apport et de statut en vitamines et en éléments-traces sont paradoxalement fréquents chez les

sujets en surpoids et, a fortiori, chez les sujets obèses. Selon l'OMS, une personne adulte est considérée en surpoids si son indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 25kg/m<sup>2</sup> et comme obèse si celui-ci dépasse 30kg/m<sup>2</sup>. (81) Ces situations dont la prévalence est en constante augmentation dans les sociétés occidentales posent un véritable problème de santé publique, puisque l'obésité constitue un facteur de risque pour de nombreuses pathologies.

Les déficits les plus fréquents chez ces populations sont ceux du sélénium (près de 60 % des sujets obèses) et du zinc (entre 20 et 30 %). Ces déficits sont fortement impliqués dans les altérations métaboliques induites par l'obésité comme le stress oxydant, l'inflammation et la baisse de la sensibilité à l'insuline. Le déficit en chrome, peu étudié compte tenu des difficultés d'exploration biologique du statut en chrome, est aussi très présent, avec des conséquences importantes sur le système glucose/insuline et les pathologies associées comme le syndrome métabolique et le diabète de type 2. Les déficits en fer sont également significativement associés au surpoids et à l'obésité. Ces déficits sont décrits dès les premiers stades de l'obésité chez l'adolescent comme chez l'adulte. Ils perturbent le métabolisme énergétique mitochondrial, ce qui aggrave l'inactivité et la fatigue des sujets obèses. Des concentrations élevées d'hépcidine, induites par l'inflammation chronique de bas grade liée à l'adiposité, sont en partie responsables d'une baisse de l'absorption du fer.

L'insuffisance d'apport en oligoéléments chez les sujets obèses est principalement due à :

- La densité nutritionnelle basse du régime : une alimentation déséquilibrée, trop riche en graisses et en sucres, composée d'aliments à index glycémique élevé, pauvre en fruits et légumes. Ces habitudes alimentaires délétères expliquent en grande partie les apports insuffisants en vitamines et éléments-trace, rapportés par la majorité des enquêtes alimentaires. Les déficits sont, de plus, souvent aggravés par des tentatives répétées de régimes restrictifs peu adaptés ;
- L'altération du microbiote : cette aire de recherche est très prometteuse. Les modifications du microbiote rencontrées dans l'obésité ralentissent l'absorption intestinale des micronutriments, et, inversement, des travaux récents montrent que les déficits d'apports en micronutriments modifient la composition et la fonction du microbiote intestinal ;
- La baisse de la biodisponibilité : l'excès de tissu adipeux est un frein à la distribution, au métabolisme, et l'excrétion des vitamines liposolubles (E, D, K, A, caroténoïdes), qui sont séquestrées dans les adipocytes, en particulier la vit D. Pour le fer, c'est l'inflammation de bas grade qui réduit son absorption intestinale et sa biodisponibilité. (82)

En outre, il est observé une forte prévalence de carences en vitamines et oligoéléments chez les personnes candidates à la chirurgie bariatrique, et cela pour plusieurs raisons : une alimentation pauvre en nutriments, des régimes restrictifs antérieurs, ainsi qu'une biodisponibilité réduite des micronutriments liposolubles. Après la chirurgie bariatrique, ces carences peuvent s'aggraver, et de nouvelles peuvent apparaître en raison d'une diminution persistante des apports en protéines et en énergie, de vomissements ou d'une intolérance à certains aliments (notamment les viandes). De plus, des modifications physico-chimiques peuvent affecter la digestion et l'absorption, comme une baisse de l'acidité gastrique, l'exclusion chirurgicale de zones d'absorption et un retard dans le contact entre les enzymes digestives et le bol alimentaire. (83)

### **3.2.3. Facteurs physiologiques**

Certaines périodes de la vie entraînent une augmentation des besoins en oligoéléments que l'alimentation ne parvient pas toujours à couvrir, aboutissant à des déficits en oligoéléments parfois profonds. Les références nutritionnelles en oligoéléments pour les différents groupe de la population sont à retrouver en annexes.

#### **a) Nourrissons, enfants et adolescents**

Les besoins en oligoéléments sont en général augmentés dès la naissance, durant toute l'adolescence et la croissance pubertaire, jusqu'à l'âge adulte. Les oligoéléments particulièrement concernés sont le fer, l'iode et le fluor.

#### **Le fer**

Les besoins en fer de l'enfant durant ses premières années de vie sont considérables puisqu'ils doivent assurer la couverture des pertes basales, permettre l'expansion de la masse érythrocytaire ainsi que la croissance des tissus de l'organisme.

Au cours de la première année, l'enfant né à terme va tripler son poids de naissance et presque doubler son fer corporel. A un an, les besoins totaux en fer, exprimés par kg de poids corporel, sont 8 à 10 fois supérieurs à ceux d'un adulte de sexe masculin.

Parfois, d'autres facteurs de risque peuvent venir s'ajouter à ces besoins importants, augmentant alors la possibilité d'une carence en fer :

- La prématurité constitue le facteur de risque le plus important. En effet, le stockage du fer d'origine maternelle s'effectue, chez le fœtus, au cours du troisième trimestre de la grossesse ce qui expose le prématuré à un risque de carence en fer à la naissance, ce risque étant d'autant plus élevé que l'enfant naît précocement. (84)

- D'autre part, l'introduction du lait de vache dans l'alimentation de l'enfant a un impact non négligeable dans la survenue d'une carence en fer. Le lait maternel et le lait de vache contiennent des quantités de fer assez proches mais le fer présente une meilleure biodisponibilité dans le lait maternel. En effet, 50% du fer contenu dans le lait maternel sont absorbés alors que l'absorption intestinale du fer provenant du lait de vache est de l'ordre de 5 à 10% seulement. Cependant, jusqu'à l'âge d'environ 12 mois, le risque de carence en fer est limité chez le nourrisson puisqu'il est alimenté soit par du lait maternel soit par des laits infantiles qui sont enrichis en fer. (85)

Puis à partir de l'âge d'un an ou lors de l'arrêt de l'allaitement, la stratégie de prévention de la carence en fer repose en partie sur la recommandation de consommation systématique et prolongée de laits infantiles enrichis en fer – notamment le lait dit « de croissance » de 1 à 3 ans – afin de compléter les apports de l'alimentation qui sont rarement suffisants pour cette tranche d'âge. (86) Les carences au-delà de 3 ans sont possibles mais plus ponctuelles. Cependant, l'accélération de la croissance, particulièrement au cours des années de maturation sexuelle, s'accompagne à nouveau d'une augmentation des besoins en fer. Notamment chez les garçons, afin d'assurer la croissance tissulaire et de maintenir un bon taux d'hémoglobine constant dans un volume sanguin en expansion. Chez les filles, la poussée de croissance est en général moins aigüe, mais elle s'accompagne de la survenue des menstruations, ce qui augmente les pertes en fer. (87,88)

## **L'iode**

La thyroïde est beaucoup plus sensible à la carence iodée chez le nouveau-né et le nourrisson en raison de son contenu en iode très faible à cet âge. En effet, la réserve en iode d'un nouveau-né ne dure que quelques jours, ce qui rend essentiel un apport constant en iode par le lait maternel ou l'alimentation complémentaire. Au cours des trois premières années de vie, les besoins en iode sont très importants puisque, en plus de la thyroïde qui nécessite un apport d'iode suffisant pour permettre la synthèse des hormones thyroïdiennes, l'iode est essentiel au développement cérébral de l'enfant. Le déficit en iode représente la première cause de retard mental évitable dans les pays en développement; il n'a pas encore disparu en Europe, en particulier à l'Est, et s'accompagne d'une prévalence élevée de goitre. En revanche, un excès brutal d'apport en iode peut provoquer une hypothyroïdie transitoire, en particulier chez le prématuré et le nouveau-né. (89)

La supplémentation du sel alimentaire avec de l'iode est, du point de vue santé publique, la stratégie la plus efficace pour prévenir la carence iodique et garantir une alimentation en iode

adéquate de la population. Alors que la consommation de sodium est de plus en plus excessive dans de nombreux pays à revenu élevé, et de plus en plus dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, une part importante de ce dernier provient des aliments transformés pauvres en iode. L'OMS recommande donc de consommer uniquement du sel iodé afin d'en tirer les bénéfices sans les inconvénients. (90)

### **Le fluor**

De nombreuses études ont montré qu'un apport régulier de fluor permettait de réduire d'environ 50% la fréquence des caries dentaires chez l'enfant. La quantité de fluor consommée par un individu provient essentiellement de l'eau de boisson (minérale ou de distribution). Contrairement à de nombreux pays industrialisés, la fluoration des eaux de distribution n'est pas autorisée en France, ce qui rend la teneur en fluor dans ces eaux souvent faible. En effet, 85% de la population française vit dans des communes où la teneur en fluor de l'eau est jugée insuffisante ( $< 0,5\text{mg/L}$ ). Afin de prévenir l'apparition de caries dentaires, les apports en fluor chez l'enfant doivent donc très souvent être augmentés, via l'alimentation ou les produits de santé (médicaments, produits cosmétiques, dispositifs médicaux). Néanmoins, la marge de sécurité entre les apports nécessaires pour prévenir les caries et ceux susceptibles de provoquer l'apparition d'une fluorose dentaire, responsable d'altérations définitives de l'émail, est assez étroite. (91)

Quel que soit le niveau de risque carieux de l'enfant, la mesure la plus efficace de prévention des lésions carieuses repose sur un brossage au minimum biquotidien des dents avec un dentifrice fluoré ayant une teneur en fluor adaptée à l'âge. Un apport de fluorures est recommandé dès l'apparition des premières dents (à environ 6 mois) à l'aide d'une brosse à dents imprégnée d'une quantité très faible de dentifrice fluoré inférieur ou égal à 500 ppm. Dès l'apparition des premières molaires temporaires (vers 12-18 mois), un brossage au moins quotidien avec un dentifrice fluoré inférieur ou égal à 500 ppm est recommandé. La quantité de dentifrice à utiliser doit être de la grosseur d'un petit pois. À partir de 3 ans, un dentifrice à 500 ppm est recommandé. Les enfants de plus de 6 ans doivent utiliser des dentifrices dosés entre 1 000 et 1 500 ppm de fluor. Si nécessaire, un dentifrice à plus forte teneur en fluor peut être prescrit (risque carieux élevé) à partir de 10 ans. Le brossage doit être réalisé ou assisté par un adulte en fonction des capacités de l'enfant, afin de vérifier la qualité du brossage, de s'assurer de la durée du brossage (temps de contact fluor/dent) et de limiter l'ingestion de dentifrice. (92)

Chez l'enfant à risque carieux élevé, des thérapeutiques fluorées complémentaires aux mesures d'hygiène bucco-dentaire peuvent être prescrites après la réalisation d'un bilan des apports en fluorures quantifiables : eau de boisson consommée, consommation de sel fluoré. Une seule

source de fluorures par voie systémique doit être administrée. La supplémentation en fluor par voie orale peut commencer dès l'apparition des premières dents. La posologie recommandée est de 0,05 mg de fluor/jour et par kg de poids corporel sans dépasser 1 mg par jour tous apports fluorés confondus, afin d'éviter la survenue d'une fluorose. Elle doit être maintenue pendant toute la période de la dentition, c'est-à-dire jusqu'à la fin de l'adolescence. (92)

## **b) Femmes enceintes et allaitantes**

La grossesse et l'allaitement sont deux situations physiologiques caractérisées par une forte activité anabolique et qui nécessitent des apports suffisants en micronutriments. De ce fait, les apports nutritionnels conseillés sont augmentés au cours de ces deux situations et il est fréquent de rencontrer des déficits en iode, zinc et en fer.

### **L'iode**

Au cours de la grossesse, des modifications importantes surviennent nécessitant une adaptation de la fonction thyroïdienne. En effet, les taux circulants de la principale protéine de transport des hormones thyroïdiennes, la TBG (*Thyroxine Binding Globulin*), sont augmentés. Cette augmentation est secondaire à une diminution de la dégradation de la TBG au cours de la grossesse et à l'hyperoestrogénie, qui est à l'origine d'une augmentation de sa synthèse hépatique. De plus, elle va être responsable d'une baisse des taux de T4 et T3 libres. Ainsi, afin de maintenir les concentrations de T4 et T3 libres normales, la thyroïde va être stimulée ce qui conduira à une augmentation de la production des hormones thyroïdiennes.

Ensuite, l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) d'origine placentaire est présente en grande quantité dans la circulation au cours du premier trimestre de la grossesse. Or, cette hormone présente une analogie de structure avec la TSH, elle va donc stimuler la thyroïde et la production de thyroxine T4.

Enfin, l'hyperoestrogénie augmente également la filtration glomérulaire et par conséquent la clairance rénale de l'iode. Il en résulte une diminution de l'iodure plasmatique.

Ainsi, l'augmentation de la production d'hormones thyroïdiennes, accompagnée d'une diminution du pool iodé, expliquent l'augmentation des besoins en iode chez la femme enceinte. Des études épidémiologiques ont montré, qu'au cours de la grossesse, les apports moyens en iode correspondent à moins de 50% des références nutritionnelles conseillées. Pour vérifier ce manque d'iode, l'examen de référence est une iodurie de 24h avec pour valeur minimale 100µg d'iode excrétés par litre d'urine. Le déficit en iode engendre un risque d'altération de la fonction thyroïdienne et un retard de développement neurocognitif chez le fœtus. (5)



## **Le zinc**

Le zinc joue un rôle essentiel dans l'embryogenèse et le bon déroulement de la grossesse, c'est pourquoi les besoins sont fortement augmentés pendant cette période et durant la lactation. Or, les apports en zinc chez les femmes enceintes sont en réalité largement inférieurs aux recommandations et ils ont même tendance à diminuer au fil de la grossesse. Ainsi, tout déficit est responsable d'un retard de croissance du fœtus, d'une augmentation du risque de complications à l'accouchement et de prématurité.

Le risque de déficit en zinc est particulièrement élevé chez les femmes fumeuses puisqu'elles sont soumises à un stress oxydant et à un état inflammatoire chronique, aboutissant à des consommations importantes de zinc et de sélénium par l'organisme pour lutter contre ces phénomènes (cf 3.1.4). Par ailleurs, les femmes enceintes végétariennes et végétaliennes vont également être à risque de carence puisque leur alimentation restrictive en protéines animales ne permet pas toujours de couvrir leurs besoins en zinc. (93)

## **Le fer**

Lors de la grossesse, les besoins en fer sont considérablement augmentés mobilisant environ 1g de fer selon la répartition suivante : augmentation de la masse érythrocytaire (500mg), croissance fœtale (300mg), fonctionnement placentaire (90mg) qui s'ajoutent aux pertes métaboliques physiologiques (250 mg). Les besoins en fer passent d'environ 1mg par jour au premier trimestre à 8mg par jour au troisième trimestre. Il existe des mécanismes d'adaptation maternelle permettant de faire face aux besoins accrus en fer : l'aménorrhée (épargne en pertes martiales), mais surtout l'augmentation des capacités d'absorption intestinale du fer héminique et minéral à partir de 20 SA (passant globalement de 10 à 40 % en fin de grossesse). (94)

L'anémie ferriprive représente la première cause d'anémie chez la femme enceinte (plus de 90% des cas) bien que sa prévalence varie en fonction des populations étudiées, du terme de la grossesse et de la réalisation ou non d'une supplémentation systématique. Dans les pays industrialisés, l'anémie ferriprive diagnostiquée au troisième trimestre concerne 10 à 20 % des femmes enceintes non supplémentées en fer et moins de 5 % d'entre elles en cas de supplémentation systématique. S'il est obligatoire au cours du 6ème mois de grossesse, le dépistage de l'anémie est fortement recommandé dès la première consultation. Si le taux d'hémoglobine est inférieur à 11,5 g/dL au début de la grossesse, les femmes peuvent bénéficier d'un traitement prophylactique, car l'hémodilution qui survient par la suite fait généralement chuter le taux d'hémoglobine en dessous de 10 g/dL. (94)

La carence en fer prénatale est associée à un faible poids à la naissance, à la prématurité, au besoin de transfusion pour la mère, à l'hémorragie post partum... Compte tenu des risques de carence plus élevés chez les adolescentes, les femmes qui ont eu des grossesses répétées, celles qui ont des ménorragies importantes ou une alimentation pauvre en fer héminique, une supplémentation en fer à la dose de 30mg/jour dès le début de la grossesse est recommandée dans ces groupes. En dehors de ces facteurs de risque, il n'y a aucune justification à la supplémentation systématique en fer des femmes enceintes. (44)

De son côté, la femme allaitante présente peu de risques de carence car la teneur en fer du lait maternel diminue progressivement de 0,55mg/L, deux semaines après la naissance, à 0,4mg/L après 6-8 semaines et environ 0,3mg/L vers 3-5 mois post partum. L'allaitement maternel exclusif engendre donc une perte minime en fer, comprise entre 0,2 et 0,4 mg/j, qui est par ailleurs compensée par l'aménorrhée de lactation. Il n'existe donc aucun argument en faveur d'une supplémentation en fer des femmes allaitantes en bonne santé.

Puis lorsque les menstruations reviennent, les carences en fer sont fréquentes en cas de règles abondantes, car les saignements s'accompagnent d'une perte en fer pouvant parfois aller jusqu'à l'anémie. De nombreux symptômes sont alors repérables : pâleur, fatigue, essoufflement à l'effort, baisse de libido, peau sèche... Mais il est bien sur recommander de ne pas attendre que ces signes se manifestent pour agir. Ainsi, en cas de flux menstruels importants accompagnés d'une fatigue générale et/ou d'un régime pauvre en viande, il est utile de faire doser le fer.

### **L'argent**

En cas de crevasses dues à l'allaitement, une compresse avec le contenu d'une ampoule d'argent colloïdal peut être appliquée sur le mamelon jusqu'à la prochaine tétée. En effet, cet oligoélément possède un pouvoir antiseptique qui favorisera la cicatrisation. (5)

### **Le lithium**

Après la naissance, une cure de lithium peut être conseillée pour atténuer un baby blues et en limiter la durée. En effet, le lithium est un oligoélément impliqué dans le contrôle de certains neurotransmetteurs du système nerveux central. Il est classiquement utilisé en oligothérapie pour lutter contre les troubles psychologiques et notamment dans les états dépressifs et les troubles du sommeil. (5)

### c) Personnes âgées

Les personnes âgées constituent la population la plus à risque de carences en oligo-éléments. Connaissant leurs implications physiologiques, ces carences, si elles ne sont pas corrigées, exposent aux maladies du vieillissement : diabète, hypertension, rhumatismes, troubles du sommeil, de la mémoire etc. En retour, les maladies augmentent le stress oxydatif et le besoin en oligoéléments antioxydants, ce qui renforce d'autant plus l'état de carence initial. C'est ainsi que peut se créer un cercle vicieux qu'il convient de rompre en complétant les apports.

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

Des altérations sensorielles avec une modification du goût et de l'odorat sont à l'origine d'une inappétence, conduisant à une sous-alimentation du sujet âgé. Le goût est diminué, surtout après 50 ans, du fait d'une diminution du nombre de bourgeons gustatifs dans les papilles, d'une baisse du nombre de papilles fonctionnelles et des connexions axonales. La diminution du goût, variable selon les individus, est plus importante pour la perception de la sensation salée. Par ailleurs, la sensation amère est mieux détectée que le sucré ce qui peut amener le sujet âgé à éliminer certains aliments de son alimentation. L'odorat est également perturbé lors du vieillissement. En effet, le seuil de détection des odeurs augmente de façon importante avec l'âge tandis que la capacité à identifier l'odeur perçue diminue au cours du temps. Ces modifications de perception des odeurs influencent le comportement : plus l'odeur est agréable et plus l'envie de manger augmente, or le plaisir provoqué par les odeurs diminue avec l'âge.

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

Ajouté à cela, les capacités digestives se dégradent avec le temps, entraînant le sujet âgé à diminuer son apport alimentaire. En effet, le ralentissement de la vidange gastrique et la distension précoce de l'antré de l'estomac sont constatés avec l'âge et ils vont être responsables d'une sensation de satiété prématurée. Le sujet âgé a donc tendance à s'arrêter de manger rapidement, au milieu du plat principal par exemple. Les lésions fréquentes de gastrite chronique, l'élévation du pH gastrique et la diminution de sécrétion de lipase acide sont aussi sources d'une diminution de l'appétit. Par ailleurs, la motricité des muscles étant diminuée avec l'âge, la

personne âgée se plaint souvent de dyspepsie, sensation d'inconfort digestif avec des nausées, ballonnements et une douleur à l'estomac. L'ensemble de ces symptômes la conduit à limiter ses apports alimentaires et parfois à exclure certains aliments, notamment ceux riches en fibres, certains fruits et légumes, pourtant très riches en vitamines et oligo-éléments.

Le vieillissement s'accompagne également d'une altération de la dentition, de troubles de la mastication et de déglutition amenant le sujet âgé va alors consommer des aliments moins durs. Ainsi, la consommation de viandes et de fruits secs oléagineux notamment, qui sont plus difficiles à mastiquer, est souvent limitée entraînant de faibles apports en protéines et en certains oligo-éléments (chrome, cuivre, fer et zinc).

Toutes ces modifications physiologiques constituent les causes principales de dénutrition chez les personnes âgées et donc par conséquent la survenue de carences en oligo-éléments mais il en existe d'autres.

Notamment des facteurs psycho-socio-environnementaux tels que l'isolement social, les syndromes dépressifs mais aussi les difficultés financières. De plus, toute affection aiguë et décompensation d'une pathologie chronique peuvent constituer un risque de dénutrition. Viennent également s'ajouter les régimes restrictifs, parfois imposés, comme le régime sans sel, sans résidu, hypocholestérolémiant, diabétique...

Par ailleurs, la prise de médicaments peut aussi avoir un impact sur l'appétit, en particulier chez les patients polymédicamentés en raison de leurs effets secondaires (sécheresse buccale, dysgueusie..) ou de leur effet anorexigène. En effet, les médicaments étant pris en général en début de repas, leur nombre important va demander une quantité suffisante d'eau pour leur déglutition ce qui va exercer un véritable effet coupe faim. De plus, la consommation de médicaments, dont la fréquence s'élève rapidement avec l'âge, altère la capacité d'absorption de certains oligoéléments. (cf 3.2.4.3)

<b>Psycho-socio-environnementaux</b>	<b>Toute affection aiguë ou décompensation d'une pathologie chronique</b>	<b>Traitements médicamenteux au long cours</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Isolement social</li> <li>- Deuil</li> <li>- Difficultés financières</li> <li>- Maltraitance</li> <li>- Hospitalisation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Douleur</li> <li>- Pathologie infectieuse</li> <li>- Fracture entraînant une impotence fonctionnelle</li> <li>- Intervention chirurgicale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polymédication</li> <li>- Médicaments entraînant une sécheresse de la bouche, une dysgueusie, des troubles</li> </ul>

- Changement des habitudes de vie : entrée en institution	- Constipation sévère - Escarres	digestifs, une anorexie, une somnolence, etc. - Corticoïdes au long cours
<b>Troubles bucco-dentaires</b>	<b>Régimes restrictifs</b>	<b>Syndromes démentiels et autres troubles neurologiques</b>
- Trouble de la mastication - Mauvais état dentaire - Appareillage mal adapté - Sécheresse de la bouche - Candidose oro-pharyngée - Dysgueusie	- Sans sel - Amaigrissant - Diabétique - Hypcholestérolémiant - Sans résidu au long cours	- Maladie Alzheimer - Autres démences - Syndrome confusionnel - Troubles de la vigilance - Syndrome Parkinsonien
<b>Troubles de la déglutition</b>	<b>Dépendance pour les actes de la vie quotidienne</b>	<b>Troubles psychiatriques</b>
- Pathologie ORL - Pathologie neurologique dégénérative ou vasculaire	- Dépendance pour l'alimentation - Dépendance pour la mobilité	- Syndromes dépressifs - Troubles du comportement

Tableau 7 : Synthèse des situations à de risque de dénutrition chez les personnes âgées. (95)

L'ensemble de ces facteurs entraîne une diminution de l'appétit et des modifications de comportement alimentaire du sujet âgé qui réduit, au cours du temps ses apports alimentaires et la diversité de son alimentation. Du fait de cette diminution, le métabolisme oligoélémentaire est fortement perturbé au cours du vieillissement et différents oligoéléments pourront être conseillés.

### **Le zinc**

Le zinc se lie de façon importante avec la gustine qui est une protéine salivaire impliquée dans la perception du goût. Or la concentration en gustine varie en fonction de la concentration salivaire en zinc. Ainsi, un déficit en zinc entraîne une altération de la perception du goût. Des études cliniques chez des patients atteints de dysgueusie ont mis en évidence que la prise de zinc entraîne une amélioration significative de la fonction gustative. (96)

### **Le chrome**

Le chrome est également concerné par cette approche de prévention ou de correction des carences en oligoéléments. En effet, différentes études ont relevé des apports alimentaires

insuffisants en chrome chez les sujets âgés. Leur sens gustatif s'étant physiologiquement modifié, elles vont préférer s'alimenter de sucres rapides dans lesquels le goût sucré est plus facilement perceptible, ce qui va aggraver les pertes urinaires en chrome déjà augmentées au cours du vieillissement. De plus, ils ont tendance à consommer des produits issus de procédés industriels connus pour appauvrir le contenu en chrome.

Au cours du vieillissement, surviennent des altérations du système glucose-insuline qui vont être à l'origine d'un déclin de la tolérance au glucose. Le développement de l'intolérance au glucose, aggravé par les déficits nutritionnels en chrome, conduit à des glycosylations et à une production de radicaux libres responsables du vieillissement cellulaire. Le vieillissement s'accompagne d'une hyperglycémie, d'une baisse de la sensibilité à l'insuline, d'anomalies du profil lipidique, d'un déclin des fonctions cognitives, et d'une perte de masse maigre. Or tous ces signes se retrouvent dans les déficits en chrome. C'est pourquoi le chrome fait partie des oligoéléments dont les besoins sont augmentés chez les personnes âgées. (33)

### Le sélénium

Les déficits en sélénium sont aussi fréquents chez le sujet âgé car la consommation et l'efficacité du sélénium diminuent nettement avec l'âge. Le risque de déficit est particulièrement augmenté en cas de tabagisme et/ou de consommation d'alcool (cf 3.1.4).

Il pourra résulter de ce déficit une diminution du statut en hormone thyroïdienne T3, puisque le sélénium est nécessaire à l'activité des désiodases qui sont des sélénoprotéines responsables de la transformation de la thyroxine T4 en hormone thyroïdienne active T3. Des apports insuffisants en sélénium sont associés à une augmentation du volume de la thyroïde chez les sujets féminins. (97)

Ci-dessous, un tableau répertoriant les déficits possibles en oligoéléments chez les sujets âgés avec pour chacun d'entre eux une proposition de supplémentation afin de couvrir les apports nécessaires.

	<b>Sujet bien portant</b>	<b>Plus de 75ans Institutionnalisé Hospitalisé Pathologies chroniques</b>
<b>Fer</b>	Pas de supplémentation	En fonction de l'anémie
<b>Zinc</b>	10mg/j	20-30mg/j
<b>Sélénium</b>	50-70µg/j	70-100µg/j

<b>Chrome</b>	50-100µg/j	100-200µg/j
---------------	------------	-------------

Tableau 8 : Supplémentation en oligoéléments chez les personnes âgées. (98)

En pratique, à l'officine, le rôle du pharmacien est de savoir reconnaître les premiers signes de la dénutrition. Le dépistage précoce est souvent difficile parce que le problème de dénutrition évolue de façon progressive. Il faut bien entendu être attentif au poids mais ne pas oublier non plus les signaux psychiques et physiques. Les facteurs ci-dessous peuvent être un signal de dénutrition :

- Perte de poids non désirée au cours des 6 derniers mois ;
- Faiblesse musculaire ;
- Lassitude, apathie ;
- Mauvaise humeur, humeur dépressive ;
- Recrudescence d'une maladie ou d'une infection.

Dans un premier temps, plusieurs mesures sont recommandées pour augmenter les apports alimentaires et peuvent être conseillées au patient et/ou à son entourage :

- Respecter les repères du Programme National Nutrition Santé (PNNS) pour les personnes âgées ;
- Augmenter la fréquence des prises alimentaires dans la journée, en fractionnant les repas et en proposant des collations entre les repas ;
- Eviter une période de jeûne nocturne trop longue (elle doit rester inférieure à 12 heures) en retardant l'horaire du dîner ou en avançant l'horaire du petit déjeuner ;
- Privilégier des produits riches en énergie et/ou en protéines afin d'augmenter l'apport énergétique et protéique d'une ration sans en augmenter le volume ;
- Adapter les menus aux goûts de la personne et adapter la texture des aliments aux capacités de mastication et de déglutition ;
- Proposer les repas dans un environnement agréable. (95)

En cas d'échecs des mesures présentées ci-dessus ou lorsque l'état de dénutrition est d'emblée sévère, il convient d'envisager une Complémentation Nutritionnelle Orale (CNO). Elle permet de compenser les apports alimentaires insuffisants et ainsi fournir à l'organisme suffisamment d'énergie et de nutriments essentiels. Les CNO sont des mélanges nutritifs complets administrables par voie orale, hyperénergétiques et/ou hyperprotidiques, de goûts et de textures variés. Ils sont principalement composés de protéines, de lipides, de glucides, de minéraux,

d'oligoéléments et de vitamines. Ils sont à consommer comme n'importe quel autre aliment puisqu'ils se présentent sous la forme de boissons, de crèmes, de biscuits ou de soupes par exemple.

La CNO répond à un double objectif en aidant le patient à regagner du poids:

- Eviter de recourir à la nutrition entérale, beaucoup plus astreignante ;
- Ne pas entrer dans la spirale de la dénutrition. (99)

Les CNO sont pris en charge par la sécurité sociale pour tous les patients dénutris. En revanche, ils ne sont pas indiqués ni pris en charge dans le cadre d'un régime amaigrissant, ni dans le cadre d'une alimentation hyperprotéinée du sportif. (99)

Le diagnostic de dénutrition, nécessaire à l'obtention d'une prise en charge des CNO, repose sur la présence d'un ou plusieurs des critères présentés dans le tableau 9.

Critères de prise en charge	Patients de moins de 70ans	Patients de plus de 70ans
Perte de poids (par rapport à une valeur antérieure)	≥ 5% en 1 mois ou ≥ 10% en 6 mois	≥ 5% en 1 mois ou ≥ 10% en 6 mois
IMC	≤ 18,5 kg/m <sup>2</sup>	≤ 21 kg/m <sup>2</sup>
Albuminémie		< 35 g/l
MNA ( <i>Mini Nutritional Assessment</i> )*		< 17 (/30)

Tableau 9 : Critères diagnostiques de dénutrition. (100)

\*Le MNA est un questionnaire d'évaluation de 18 items, développé spécifiquement pour dépister les personnes âgées dénutries ou présentant un risque de dénutrition. Il a été mis au point par Nestlé et des gériatres référents internationaux. Validé par des études internationales dans des lieux de vie variés, le MNA est corrélé à la morbidité et la mortalité.

Sur 30 points, un score total inférieur à 23,5 indique un risque nutritionnel, un score inférieur ou égal à 17 permet de faire le diagnostic de dénutrition. La version complète du questionnaire est disponible en annexe 4. (100)



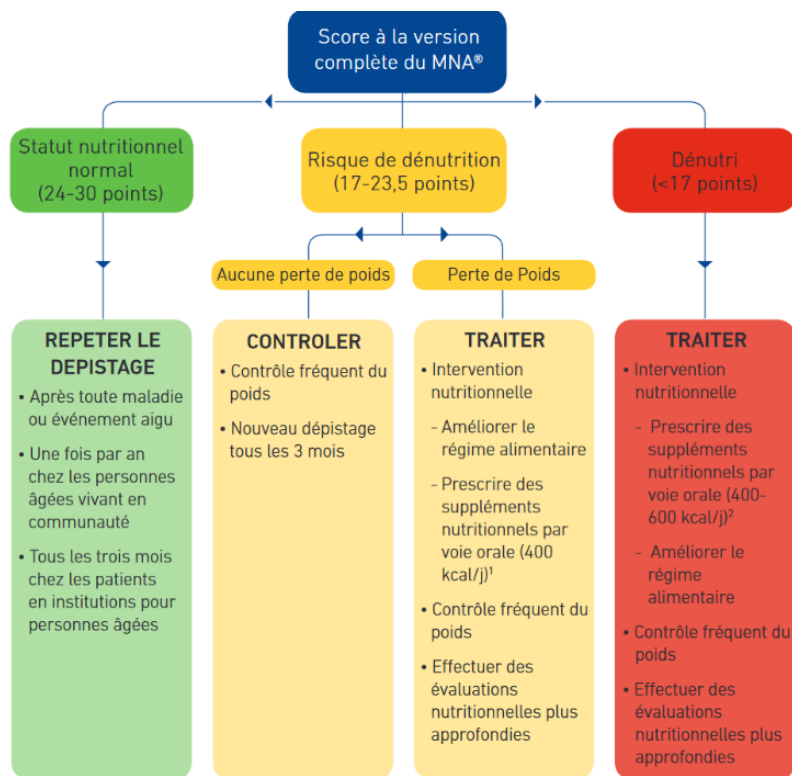


Figure 19 : Arbre décisionnel pour l'interprétation du MNA. (100)

La prescription des CNO au long cours se fait en deux temps. Le médecin doit rédiger une prescription initiale d'un mois maximum puis après réévaluation de l'efficacité, il peut allonger la prescription à trois mois renouvelables. Leur prescription entre dans le cadre des dispositifs médicaux. (99)

La HAS recommande de prescrire des CNO permettant d'atteindre un apport alimentaire supplémentaire de 400 kcal/j et/ou 30 g/j de protéines. Cela nécessite le plus souvent 2 unités par jour. (99)

Il existe plusieurs gammes de CNO disponibles en pharmacie proposant une large variété de produits, telles que Fresubin®, Clinutren®, Delical®...

Ci-dessous une présentation détaillée d'une sélection de quelques produits riches en oligoéléments.

	<b>Clinutren® Ultra</b>	<b>Clinutren® Renutryl booster</b>	<b>Clinutren® Boisson</b>
<b>Conditionnement</b>	Bouteille : 200ml	Bouteille : 300ml	Bouteille : 200ml
<b>Calories</b>	450kcal	600kcal	400kcal
<b>Protéines</b>	32g	30g	20g
<b>Oligoéléments :</b>			
<b>Fer</b>	3,6mg	4,2mg	2,8mg
<b>Zinc</b>	3,8mg	4,2mg	3mg
<b>Cuivre</b>	0,6mg	0,75mg	0,5mg
<b>Manganèse</b>	0,38mg	0,48mg	0,72mg
<b>Sélénium</b>	20µg	36µg	24µg
<b>Chrome</b>	17µg	60µg	20µg
<b>Molybdène</b>	40µg	21µg	30µg
<b>Fluor</b>	0,4mg	-	0,4mg
<b>Iode</b>	44µg	75µg	66µg

	<b>Clinutren® Repair</b>	<b>Clinutren® Dessert</b>
<b>Conditionnement</b>	Boisson : 200ml	Pot : 200g
<b>Calories</b>	254kcal	400kcal
<b>Protéines</b>	18g	20g
<b>Oligoéléments :</b>		
<b>Fer</b>	3,6mg	3,2mg
<b>Zinc</b>	8mg	4mg
<b>Cuivre</b>	0,62mg	0,4mg
<b>Manganèse</b>	0,6mg	0,6mg
<b>Sélénium</b>	24µg	22µg
<b>Chrome</b>	12µg	26µg
<b>Molybdène</b>	20µg	30µg
<b>Iode</b>	34µg	30µg

Tableau 10 : Composition en oligoéléments des CNO de la gamme Clinutren®. (Sources personnelles)

	<b>Delical® Boisson concentré</b>	<b>Delical® Boisson lactée</b>	<b>Delical® Boisson saveur fruitée</b>
<b>Conditionnement</b>	Bouteille : 200ml	Bouteille : 200ml	Bouteille : 200ml
<b>Calories</b>	452kcal		264kcal
<b>Protéines</b>	29g		8g
<b>Oligoéléments :</b>			
<b>Fer</b>	4,4mg		2,8mg
<b>Zinc</b>	5,6mg		2,2mg
<b>Cuivre</b>	0,64mg		0,42mg
<b>Manganèse</b>	1,32mg		-
<b>Sélénium</b>	24µg		24µg
<b>Chrome</b>	30µg		22µg
<b>Molybdène</b>	30µg		-
<b>Fluor</b>	0,06mg		-
<b>Iode</b>	68µg		-

	<b>Delical® Crème dessert</b>	<b>Delical® Le brassé</b>	<b>Delical® Céréales instant</b>
<b>Conditionnement</b>	Pot : 200g	Pot : 200g	70g
<b>Calories</b>	360kcal	360kcal	285kcal
<b>Protéines</b>	20g	20g	13,7g
<b>Oligoéléments :</b>			
<b>Fer</b>	1,8mg	0,16mg	5,2mg
<b>Zinc</b>	2,4mg	1,4mg	4,9mg
<b>Cuivre</b>	40µg	20µg	0,68mg
<b>Manganèse</b>	80µg	-	-
<b>Sélénium</b>	12µg	18µg	27,9µg
<b>Chrome</b>	20µg	-	-
<b>Molybdène</b>	9,8mg	36µg	-
<b>Fluor</b>	-	-	-
<b>Iode</b>	22µg	72µg	-

Tableau 11 : Composition en oligoéléments des CNO de la gamme Delical®. (Sources personnelles)

	<b>Fresubin® Drink</b>	<b>Fresubin® Jucy</b>	<b>Fresubin® Pro drink</b>
<b>Conditionnement</b>	Boisson : 200ml	Boisson : 200ml	Boisson : 200ml
<b>Calories</b>	400kcal	300kcal	480kcal
<b>Protéines</b>	20g	8g	28,8g
<b>Oligoéléments :</b>			
<b>Fer</b>	5mg	5mg	4mg
<b>Zinc</b>	3,2mg	3,76mg	4,8mg
<b>Cuivre</b>	0,75mg		0,64mg
<b>Manganèse</b>	1mg		1,3mg
<b>Sélénium</b>	27µg		28µg
<b>Chrome</b>	25µg		25µg
<b>Molybdène</b>	37,5µg		40µg
<b>Fluor</b>	0,5mg		0,36mg
<b>Iode</b>	75µg		100µg

	<b>Fresubin® Crème</b>	<b>Fresubin® Dessert fruit</b>	<b>Fresubin® Yo crème</b>
<b>Conditionnement</b>	Pot : 125g	Pot : 125g	Pot : 125g
<b>Calories</b>	250kcal	200kcal	188kcal
<b>Protéines</b>	12,5g	8,75g	9,4g
<b>Oligoéléments :</b>			
<b>Fer</b>	3,13mg	2,75mg	3,1mg
<b>Zinc</b>	2,5mg	2,13mg	2,1mg
<b>Cuivre</b>	0,47mg	0,47mg	0,5mg
<b>Manganèse</b>	0,63mg	0,63mg	0,6mg
<b>Sélénium</b>	17,5µg	13,8µg	16,25µg
<b>Chrome</b>	16,3µg	16,3µg	16µg
<b>Molybdène</b>	23,75µg	23,75µg	23,75µg
<b>Fluor</b>	0,3mg	0,3mg	0,25mg
<b>Iode</b>	47µg	47µg	46,9µg

Tableau 12 : Composition en oligoéléments des CNO de la gamme Fresubin®. (Sources personnelles)

Certains CNO ont une composition spécifiquement élaborée (macronutriments, micronutriments et/ ou fibres) pour répondre aux besoins nutritionnels de patients dénutris souffrant de trouble du métabolisme glucidique, déshydratation, cancer, escarres... :

- Troubles du métabolisme glucidique : Fresubin® DB drink, Fresubin® DB crème. Les fibres et les glucides lents présents dans ces formule contribuent à un index glycémique bas.
- Troubles de la déglutition : Fresubin® Thickened, Clinutren® ThickenUp Clear. Poudre épaississante à incorporer dans des boissons et aliments liquides ou semi-liquides en cas de dysphagie oropharyngée.
- Insuffisance rénale : Fresubin® Renal. Teneur réduite en protéines et en électrolytes pour les patients en insuffisance rénale ou chronique.
- Troubles de la cicatrisation : Clinutren® Repair. Boisson riche en proline et en arginine qui sont des acides aminés favorisant le processus de cicatrisation, en cas d'escarre par exemple.
- Besoins hydriques en cas de dysphagie aux liquides : Clinutren® Aqua+, Delical® Gelodiet. Eau gélifiée, aromatisée ou non, restant épaisse en bouche et favorisant le réflexe de déglutition.

Pour finir, quelques conseils destinés au pharmacien et au patient afin de favoriser l'observance :

- Adapter les saveurs des CNO aux goûts du malade (salé, sucré, lacté ou non), varier les arômes et les textures.
- Adapter les CNO aux handicaps éventuels (troubles de déglutition, difficulté de préhension des objets, etc.)
- Présenter au patient les CNO comme un traitement de la dénutrition, insister sur les bénéfices attendus et sur le fait que leur prise est transitoire.
- Les CNO doivent être pris en dehors des repas (collations) et non à la place des repas ;
- Servir à la bonne température pour faciliter l'acceptation : les produits sucrés sont plus souvent appréciés s'ils sont servis frais. Pour les CNO à servir chauds, il est souvent possible de les réchauffer au bain marie ou au four à micro-ondes ;
- Une fois ouvert, le complément peut être conservé 2 heures à température ambiante et jusqu'à 24 heures au réfrigérateur. (99)

#### **d) Sportifs à activité physique intense**

Les besoins nutritionnels des sportifs sont accrus puisque l'activité physique sollicite tous les organes, particulièrement ceux impliqués dans les systèmes respiratoire, cardiovasculaire et musculaire. Pour assurer les efforts, de nombreux métabolismes biochimiques augmentent, nécessitant davantage de nutriments comme des protéines pour reconstruire les fibres musculaires, des glucides pour fournir de l'énergie, ainsi que quantité de vitamines, minéraux et oligoéléments, ne serait-ce que pour alimenter les réactions enzymatiques au niveau cellulaire. Cette sur sollicitation peut parallèlement entraîner des perturbations métaboliques, mais elle s'accompagne aussi et surtout d'une perte importante d'oligoéléments, notamment via la sueur et les urines. En effet, les déficits en oligoéléments constatés résultent rarement d'un déficit d'apport puisque le sportif contrôle son alimentation et adapte ses apports en nutriments en fonction de l'activité physique qu'il prévoit, mais sont la conséquence de l'accroissement des pertes. Il est à noter que les pertes sudorales sont généralement nettement supérieures chez les hommes que chez les femmes, ils seront donc plus à risque de déficit.

De plus, certains sportifs s'imposent parfois des régimes très sévères, visant à une perte de poids rapide, ce qui peut engendrer la survenue de déficits en certains oligoéléments s'ils ne se supplémentent pas. (101)

#### **Le chrome**

Lors d'une activité physique, le chrome est mobilisé afin de favoriser l'entrée du glucose dans les cellules musculaires. L'exercice physique régulier améliorerait non seulement l'insulinosensibilité et le statut en chrome mais augmenterait également l'absorption du chrome. Cependant, les pertes urinaires étant considérables, elles conduiraient malgré tout à une balance négative du chrome, entraînant une déplétion. Il a été constaté que chez des coureurs, pratiquant un exercice intensif, les pertes urinaires en chrome étaient environ deux fois plus importantes les jours d'exercice que les jours de repos. De même, la consommation de produits hyperglucidiques tels que les boissons énergétiques, le pain et les pâtes majorent les pertes urinaires en chrome.

Au vu de ces données, on peut penser que les athlètes seraient donc plus exposés à une carence en chrome que des sujets sédentaires ou à activité physique modérée. (33)

#### **Le fer**

Le fer participe habituellement au travail musculaire et favorise l'élimination des toxines. Mais chez les personnes qui pratiquent une activité physique intense, cet oligoélément est aussi utilisé différemment et l'on observe en conséquence une hausse des réactions enzymatiques qui

nécessitent du fer. Parallèlement, une quantité plus importante de fer est éliminée avec la sudation.

En outre, chez les marathonniens, à chaque foulée, des microtraumatismes sont occasionnés au niveau de la plante des pieds provoquant une destruction des globules rouges : c'est l'hémolyse. En temps normal, les globules rouges endommagés sont récupérés et recyclés. Mais lorsque les entraînements s'allongent ou que les compétitions se multiplient, l'hémoglobine finit par être éliminée dans les urines. Cette perte en fer est accentuée par d'éventuels saignements de la vessie liés, là encore, à des microtraumatismes, particulièrement en cas d'entraînements ou de compétitions sur terrain accidenté et/ou en descente.

Malgré une alimentation saine, équilibrée, suffisamment riche en fer et une très bonne hydratation, les femmes (du fait de leurs saignements mensuels) présentent plus de risque de carence en fer. Or, un tel déséquilibre en fer a des conséquences multiples sur la capacité physique à l'effort par manque d'oxygénation des organes.

C'est pourquoi les recommandations nutritionnelles quotidiennes sont augmentées de 2 à 3 mg chez les sportives et les sportifs par rapport aux sédentaires. (102)

### **Le zinc**

Comme le fer, le zinc participe à la production d'énergie glucidique et fait lui aussi l'objet d'une élimination importante dans la sueur, susceptible d'induire des déficiences chez le sportif régulier.

### **Le sélénium**

Enfin, lors d'un effort musculaire intense et prolongé, la consommation d'oxygène par les muscles augmente aboutissant à un accroissement de la production de radicaux libres pouvant entraîner des dommages au niveau des cellules musculaires. Or, le sélénium est indispensable à l'activité des glutathion peroxydases qui jouent un rôle essentiel dans la protection des cellules musculaires contre le stress oxydatif (cf 2.3.6). De plus, deux sélénoprotéines sont indispensables au rôle du sélénium dans le fonctionnement des muscles :

- La sélénoprotéine W : elle est abondante dans les muscles et protège les myoblastes (cellules musculaires en formation) des dommages induits par le stress oxydatif ;
- La sélénoprotéine N : elle contribue notamment à la séquestration du calcium et à son relargage pendant la contraction musculaire.

Ces différentes fonctions expliquent que le déficit en sélénium chez les sportifs soit associé à une faiblesse musculaire et à une augmentation du stress oxydatif. (103)

### **3.2.4. Facteurs pharmacologiques et iatrogènes**

#### **a) Interactions entre oligoéléments**

Au cours de l'absorption au niveau intestinal, les oligoéléments vont interagir et mettre en jeu des phénomènes de compétitivité entre eux, augmentant l'absorption de l'un au détriment de l'autre. C'est le cas, par exemple, lorsque deux oligoéléments sont apportés par l'alimentation mais ne possèdent qu'un seul transporteur membranaire ou plasmatique, mais également lorsqu'un oligoélément entraîne la synthèse d'une protéine de stockage intestinale non spécifique. Par exemple, le zinc induit la synthèse de métallothionéines permettant son absorption puis son stockage, au détriment du cuivre qui nécessite ces mêmes protéines. Ce dernier sera alors retenu à l'intérieur des cellules intestinales puis éliminé lors de la desquamation des cellules. Cependant, cette concurrence ne s'exerce que lorsque les apports sont élevés (en dizaine de mg). (8)

D'autres interactions sont à l'origine de ce que l'on appelle les carences secondaires, c'est à dire qu'un organisme peut présenter une carence en un certain élément comme conséquence directe de la présence d'un excès d'un autre élément qui en limite l'absorption. C'est le cas par exemple du cuivre : des apports élevés (en dizaine de mg) en phosphore peuvent diminuer l'absorption du cuivre et sa biodisponibilité. D'autre part, des apports élevés (en dizaine de mg) en calcium et en fer diminuent l'absorption du zinc. (8,104)

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

Il est important de rappeler que ces interactions entre oligoéléments sont toutefois négligeables au cours des repas et vont se rencontrer essentiellement lorsqu'un oligoélément est apporté en quantité importante dans l'organisme (apports plusieurs fois supérieurs aux RNP), ce qui peut correspondre à une intoxication ou au cours d'une mono-supplémentation en oligoélément ciblé. Il en est de même pour les compléments alimentaires renfermant des doses nutritionnelles d'oligo-éléments.

#### **b) Interactions avec certaines vitamines**

Certaines vitamines ont une influence sur l'absorption d'oligo-éléments :

- La vitamine A augmente l'absorption du zinc.
- La vitamine C présente sous forme d'acide ascorbique augmente l'absorption du fer, du zinc et du calcium, mais diminue l'absorption du cuivre. En effet, la vitamine C à forte dose va réduire l'ion  $\text{Cu}^{2+}$  en  $\text{Cu}^{+}$  qui est alors moins assimilable par l'organisme. Par ailleurs, cette vitamine peut également entraîner une diminution de l'absorption du



sélénium. L'association du sélénite de sodium (trouvé dans les compléments alimentaires notamment) avec l'acide ascorbique à forte dose aboutit à la formation de sélénium élémentaire qui est non absorbable.

- La vitamine B9 diminue l'absorption du zinc. (104)

### **c) Interactions médicamenteuses**

Par ailleurs, des médicaments appartenant à différentes classes thérapeutiques, pour certains largement prescrits et parfois sur une période prolongée, peuvent interagir avec le métabolisme des micronutriments. Ces interactions peuvent altérer l'absorption intestinale en augmentant le pH gastrique, en formant des complexes insolubles ou en modifiant la flore intestinale. Des médicaments peuvent agir sur les étapes du métabolisme d'un micronutriment, réduire son activité par diminution de la synthèse de sa forme active ou par compétition, par augmentation de son catabolisme ou de son élimination. (105)

Modification du pH gastrique : l'hypochlorydrie gastrique est la conséquence de la prise d'inhibiteurs de pompes à protons (IPP) ou d'antagonistes du récepteur H2 prescrits dans le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO), de l'œsophagite par RGO et le traitement des ulcères gastroduodénaux. Cette élévation du pH gastrique impacte l'absorption de plusieurs micronutriments. (106)

Chélation, formation de complexes insolubles : les médicaments présentant des atomes nucléophiles (oxygène, azote et soufre) entraînent une chélation des minéraux et oligo-éléments sous forme de cations divalents ( $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ). Les complexes ainsi formés dans la lumière intestinale ne peuvent pas être absorbés et sont alors éliminés dans les fèces. Les médicaments concernés, de par leur structure, sont certains antibiotiques (groupe des tétracyclines, l'éthambutol, les quinolones), la méthyldopa, la lévodopa, les biphosphonates, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'entacapone, l'allopurinol, la lévothyroxine. La prise rapprochée des molécules impliquées dans la formation des complexes diminue ainsi leurs absorptions respectives. (107,108)

Augmentation de la clairance et/ou diminution de la réabsorption rénale : les patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), par les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou encore par les diurétiques de l'anse et thiazidiques augmentent l'excrétion urinaire du zinc avec, pour conséquence, une diminution significative de la zincémie plasmatique et une déplétion intra-érythrocytaire en zinc. (109)

Inhibition enzymatique : aux posologies usuelles de pharmacologie, les statines inhibent la transformation de l'HMG Co-A en mévalonate par l'HMG Co-A réductase. Cette voie enzymatique assez complexe permet la synthèse de cholestérol principalement mais également de diverses molécules essentielles telles que la vitamine D, les sélénoprotéines, les hormones du stress, les hormones sexuelles ainsi que le coenzyme Q10.

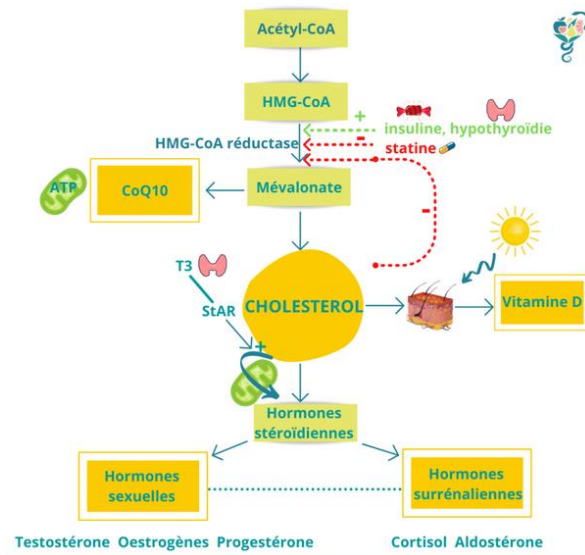


Figure 20 : La voie métabolique de l'HMG-CoA réductase. (112)

Le CoQ10, présent dans la totalité des cellules, est produit de manière naturelle par l'organisme et est essentielle à la production d'ATP au niveau des mitochondries. Dans les tissus où la consommation énergétique est très importante, tels que les muscles cardiaques et squelettique, la moindre baisse du taux de CoQ10 peut être à l'origine d'effets secondaires plus ou moins sévères allant de la simple myalgie à la rhabdomyolyse.

Dans le cadre de l'étude EVA (étude du vieillissement artériel), après un suivi de 9 ans, une diminution significative de la sélénémie plasmatique a été retrouvée chez les patients traités par statines.

De plus, le déficit en sélénium étant étroitement lié à une diminution du statut en CoQ10, la concomitance de ces effets potentialiserait les plaintes dues aux douleurs musculaires observées chez les patients traités par statine. Ainsi, une supplémentation en CoQ10 et/ou en sélénium en cas de traitement par statine pourrait être une bonne alternative plutôt que l'arrêt celui-ci, notamment lorsque ce dernier est prescrit pour un risque cardio-vasculaire élevé. Dans l'alimentation, le CoQ10 est retrouvé dans la viande, le poisson, les huiles de colza et de soja ainsi que dans les oléagineux. (110,111)

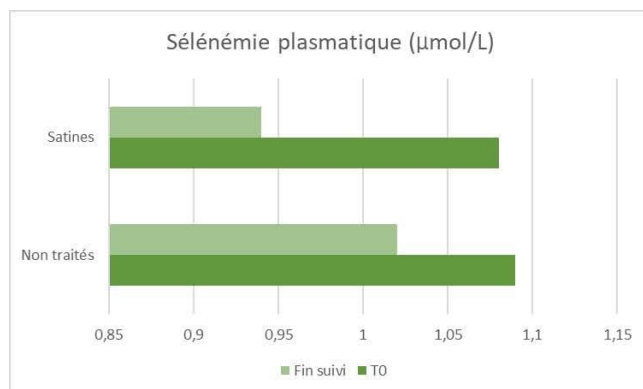


Figure 21 : Evolution de la sélénémie plasmatique avec ou sans statines au cours du temps.  
(68)

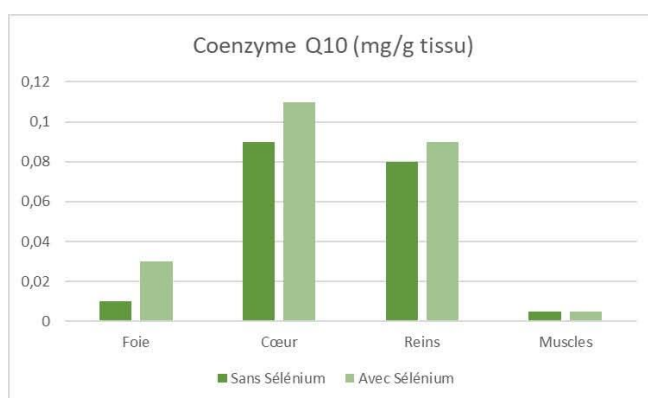


Figure 22 : Evolution du taux de coenzyme Q10 avec ou sans sélénium dans différents organes.  
(68)

	Aliments/Vitamines		Oligoéléments		Médicaments
Absorption	Favorisée par	Inhibée par	Favorisée par	Inhibée par	Inhibée par
Chrome	-	-	-	Fer Zinc	Aspirine et antiacides
Cobalt	-	Phytates	Iode	Fer Manganèse Sélénium	-
Cuivre	Histidine Protéines animales	Alcool Fibres Phytates Soja Vitamine C	Fluor Manganèse	Fer Molybdène Sélénium Zinc	AINS
Fer	Acide citrique	Acide oxalique	Cuivre	Chrome	IPP

	Protéines animales Vitamines A, C	Fibres Lait, jaune d'œuf Phytates Soja Tanins (thé ++)	Molybdène Nickel	Cobalt Manganèse Zinc	
<b>Fluor</b>	-	-	Cuivre Étain Manganèse Molybdène	Aluminium Silicium	-
<b>Iode</b>	-	Thiocyanates (chou)	Cobalt Manganèse	Lithium	-
<b>Manganèse</b>	Acide citrique	Fibres Phytates	Cuivre Fluor Iode	Cobalt Fer Sélénium Silicium	-
<b>Magnésium</b>					IPP Furosémide
<b>Molybdène</b>	-	Sulfates	Fer	Cuivre Silicium	-
<b>Sélénium</b>	Vitamine C	Fibres Méthionines	-	Argent Cobalt Cuivre Manganèse	Statines
<b>Silicium</b>	-	-	-	Aluminium Fer Manganèse Molybdène	-
<b>Zinc</b>	Protéines animales Vitamine C Vitamine A	Fibres Phytates Soja Vitamine B9	-	Chrome Cuivre Fer	IPP AINS IEC ARAI Carbimazole

Tableau 13 : Synthèse des principaux composés inhibiteurs et potentialisateurs de l'absorption des oligoéléments. (Sources personnelles)

#### **d) Tabagisme et alcoolisme**

Le tabagisme et l'alcoolisme sont responsables d'une réduction de la biodisponibilité du sélénium et du zinc via un déséquilibre de la balance oxydants/antioxydants.

En effet, la fumée de cigarette est un mélange complexe de plus de 4700 produits chimiques qui se compose de deux phases, l'une gazeuse, l'autre solide, qui se caractérisent toutes les deux par une concentration très élevée en radicaux libres oxygénés toxiques. Leur production en excès stimule la synthèse de cytokines inflammatoires et induit une peroxydation lipidique pouvant conduire à la destruction de l'épithélium pulmonaire. Ainsi, soumis à un état inflammatoire chronique et à un stress oxydant continu, les fumeurs présentent des taux sanguins abaissés de plusieurs micronutriments antioxydants, phénomène qui est aggravé par des apports alimentaires parfois insuffisants en raison de l'effet anorexigène de la nicotine. (112)

Ensuite, en cas de consommation excessive d'alcool, l'apparition d'un stress oxydant au niveau hépatique est également fréquemment retrouvé. Il a été mis en évidence, dans des études menées chez le rat, que le métabolisme de l'éthanol, après alcoolisation aiguë ou chronique, est à l'origine de la formation d'EAO (Espèces Activées de l'Oxygène) dans le cytosol, la mitochondrie ou le réticulum endoplasmique. Le métabolisme de l'éthanol induirait aussi une élévation du fer de bas poids moléculaire, au niveau hépatique, en fournissant des espèces réductrices (NADH,  $O_2^-$ ) capables de libérer le fer de sa protéine de stockage, la ferritine. De plus, l'éthanol favorise l'activité de la xanthine oxydase et de l'aldéhyde oxydase permettant la formation d' $O_2^-$ .

Ce stress oxydant va être impliqué dans la formation de lésions hépatiques, d'inflammation et de fibrose via la peroxydation des lipides membranaires et l'oxydation des protéines et de l'ADN. (113)

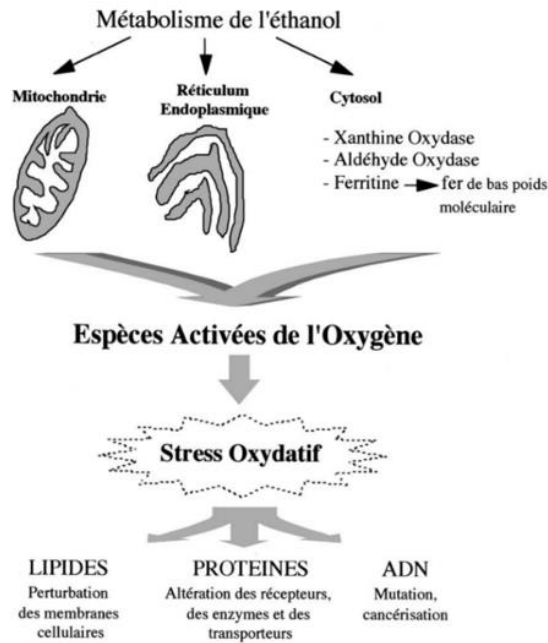


Figure 23 : Dommages oxydatifs induits par le métabolisme de l'éthanol. (113)

La consommation excessive d'alcool et le tabagisme vont donc contribuer à la réduction de la biodisponibilité de deux oligoéléments qui jouent un rôle essentiel dans les défenses antioxydantes : le zinc et le sélénium. En effet, grâce à leur fonction de cofacteurs enzymatiques des SOD et des GPX, ces deux oligoéléments permettent l'élimination des radicaux libres oxygénés (cf 2.3.6). Ainsi, leur supplémentation présente un intérêt dans la prévention des pathologies associées à l'alcoolisme et au tabagisme.

### 3.2.5. Facteurs pathologiques

Certaines situations pathologiques sont également à l'origine de déficits en oligoéléments :

- Augmentation des besoins en oligoéléments : pathologies inflammatoires et vasculaires ;
- Déficits d'absorption en oligoéléments liés à des pathologies digestives : syndrome de malabsorption et maladie cœliaque, insuffisance hépatobiliaire ou pancréatique, résection intestinale ou gastro-intestinale à la suite de cancers, suites de chirurgie provoquant des courts-circuits digestifs (chirurgie bariatrique par exemple), syndrome de l'intestin court, hépatopathie chronique ;
- Augmentation des pertes en oligoéléments : brûlures étendues, patients hémodialysés chroniques, saignements chroniques, diarrhée chronique rencontrées dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) ;

- Troubles du métabolisme des oligoéléments : l'hypochloridie et l'achloridie, en particulier chez le sujet âgé.



Figure 24 : Synthèse des origines possibles de déficits en oligoéléments. (60)

### 3.3. Approche pharmacologique

Cette troisième approche consiste à repérer des états pathologiques dont le traitement par les oligoéléments a été étudié et est reconnu d'un point de vue pharmacologique. L'approche pharmacologique a pour but d'apporter des oligoéléments soit pour renforcer l'action d'enzymes nécessaires à des réactions métaboliques (approche physiopathologique), soit en réponse à des indications pathologiques ou à des symptômes cliniques isolés (approche symptomatique). Cette approche est la seule qui ne respecte pas le principe de faibles doses. En effet, les quantités employées sont de l'ordre d'une centaine de milligrammes voire du gramme, bien au-dessus des apports par l'alimentation, ce qui justifie le terme « pharmacologique ». C'est pourquoi l'activité

thérapeutique est bien différente de celle obtenue par l'approche nutritionnelle et catalytique. (114)

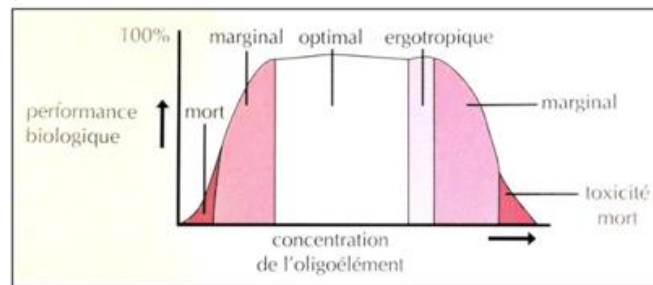


Figure 25 : Corrélation entre l'activité biologique d'un oligoélément et sa concentration. (114)

Ce graphique représente l'activité biologique optimale d'un oligo-élément en fonction de son apport et de sa concentration. Sur celui-ci, on remarque la présence d'une zone appelée « ergotrope » qui est située entre l'apport optimal et la zone toxique : c'est l'effet pharmacologique.

Ainsi, les oligo-éléments sont comparables à des médicaments administrés comme traitement de pathologies bien précises. À titre d'exemples :

- Le lithium est administré dans le traitement de la psychose maniaco-dépressive et des dépressions sévères et récidivantes, à une dose d'environ 500 mg par jour ;
- Le sulfate de zinc peut être utilisé dans la prise en charge thérapeutique de la maladie de Wilson et de l'arthrite psoriasique ;
- Le fer est employé dans le traitement de l'anémie ferriprive ;
- Les sels d'or, quasiment abandonnés aujourd'hui, ont représenté le premier traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde dans les années 1920. (114)

L'oligothérapie pharmacologique ne sera pas abordée dans la suite de cet exposé puisque les doses élevées d'oligo-éléments qu'elle implique ne relèvent pas du conseil officinal mais de la prescription médicale.



## 4. Règles de base pour la délivrance et le conseil en oligothérapie

### 4.1. Différences entre complémentation et supplémentation en oligoéléments

Il convient de redéfinir le sens des termes « complémentation » et « supplémentation » souvent confondus dans le langage courant.

Dans la réglementation française, la complémentation en oligo-éléments fait appel à des teneurs clairement délimitées puisque les doses rencontrées dans les compléments alimentaires sont en général limitées à 100 % des RNP, ce sont des doses dites « physiologiques ». Des doses supérieures sont toutefois tolérées mais elles ne doivent pas dépasser 2 à 3 fois les RNP. Ainsi, les doses employées en complémentation correspondent à celles de l'oligothérapie nutritionnelle et catalytique. De son côté, la supplémentation met en œuvre des doses bien supérieures à celles physiologiques, de 3 à 10 fois les RNP, parfois au-delà. Ces doses, de l'ordre du gramme, sont celles utilisées dans l'oligothérapie pharmacologique.

COMPLEMENTATION		SUPPLEMENTATION
Oligothérapie nutritionnelle	Oligothérapie catalytique	Oligothérapie pharmacologique
Administration d'oligoéléments à doses proches des RNP, parfois supérieures (doses ne dépassant pas 2 à 3 fois les RNP)	Administration d'oligoéléments à doses inférieures aux RNP	Administration d'oligoéléments à doses nettement supérieures aux RNP
Au comptoir : -Prise en charge des déficits en oligoéléments -Prévention des déficits et des états de carence dans des situations à risque (augmentation des besoins ou des pertes, insuffisance d'apport..)	Au comptoir : -Prise en charge des troubles fonctionnels -En complément, dans la prise en charge d'une affection aiguë ou d'une maladie lésionnelle non sévère et lentement évolutive.	Sur prescription médicale : -Prise en charge des carences en oligoéléments -Prise en charge de troubles organiques

Tableau 14 : Doses employées et indications de la complémentation et de la supplémentation en oligoéléments.

## 4.2. Voies d'administration et formes galéniques

La voie perlinguale est la voie la plus fréquemment utilisée et présente un avantage majeur : le minéral est absorbé par les capillaires de la muqueuse buccale et se retrouve directement dans le sang. Cette rapidité d'absorption évite la dégradation par les sucs gastriques, le passage par le système porte et le métabolisme hépatique. Cependant, les taux d'absorption étant limités, cette voie n'est utilisable que pour les petits dosages.

Plusieurs formes galéniques sont possibles :

- Les solutions buvables en ampoule (Oligosol® par exemple) : verser le contenu de l'ampoule dans la bouche et le garder environ 2 minutes sous la langue avant de l'avaler.
- Les comprimés sublinguaux (Oligostim® par exemple) : à faire fondre sous la langue.

L'emploi des formes buvables est à privilégier par rapport aux comprimés sublinguaux pour les nourrissons et les jeunes enfants. Chez le nourrisson, il est conseillé de verser la solution à l'aide d'un compte-goutte dans le sillon entre la gencive et la joue en maintenant la tête de l'enfant en position verticale. Chez le jeune enfant, la dose de solution peut être versée sur un morceau de sucre à laisser fondre dans la bouche. (115)

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

La voie orale est la seconde voie d'administration la plus utilisée :

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

Cette voie est à privilégier pour les dosages conséquents en oligoéléments ou lorsque ces derniers ne craignent pas de transformation digestive (notamment l'acidité gastrique).

Plus rare, la voie cutanée est aussi possible. Les oligoéléments sont ici employés pour leurs propriétés cicatrisantes et anti-inflammatoires. Par exemple, le gel Lithioderm® 8%, utilisé dans le traitement d'appoint de la dermite séborrhéique du visage chez l'adulte, est à appliquer matin et soir sur l'ensemble du visage en couche mince, sur une peau propre et sèche, en massant légèrement jusqu'à pénétration du produit.

Par ailleurs, les oligoéléments peuvent être employés par voie nasale pour leurs propriétés anti-infectieuses, cicatrisantes et anti-allergiques. Ils entrent dans la composition de diverses solutions de lavage et de protection des fosses nasales : Cu et Ag dans Oligorhine®, Mn et Ag dans Rhinargion® ou encore Mn dans Stérimar® Nez allergique. Ces produits ont un statut de dispositif médical.

### **4.3. Moment de prise**

A propos du moment de prise à privilégier, celui-ci est important à respecter car il conditionne en partie l'efficacité du traitement. D'une manière générale, les oligo-éléments sont mieux absorbés lorsqu'ils sont pris isolément, en dehors des repas, à cause des nombreuses interférences entre eux et avec les autres nutriments (cf 2.4.2 et 3.2.4). Ainsi, si un oligo-élément doit être pris le matin, il sera conseillé de le prendre à jeun, idéalement 30 minutes avant le petit déjeuner. Si la prise doit se faire le soir, il convient de prendre l'oligo-élément 1h30 à 2 heures après le dîner, le temps de la vidange de l'estomac. En revanche, lorsque les oligoéléments nécessitent une transformation digestive pour être absorbée, tel que le fer par exemple qui pour rappel nécessite une acidification, il y a un intérêt à prendre le complément pendant le repas afin de bénéficier de l'acidité gastrique produite pour la digestion.

Si l'état de santé du patient nécessite l'emploi de plusieurs oligo-éléments, il est conseillé de séparer les prises d'au moins 15 à 30 minutes afin d'éviter les éventuelles interactions entre les oligoéléments. (5) Pour les complexes d'oligo-éléments, l'idéal est d'avoir des concentrations et des taux rapprochés (le fer et le zinc par exemple) et d'éviter les fortes doses, comme le calcium ou le magnésium, dans le même complément.

### **4.4. Durée du traitement**

La durée d'un traitement en oligothérapie dépend de trois facteurs :

- Les délais d'action et d'efficacité,
- L'indication souhaitée,
- L'évolution de la pathologie

Le délai d'action des oligo-éléments, qui correspond au temps de traitement nécessaire à l'apparition de leurs premiers signes d'activité, est compris entre 3 semaines à 1 mois quel que soit l'oligo-élément, sauf exceptions. En effet, trois oligo-éléments voient leur délai d'action beaucoup plus court : de quelques heures pour le cuivre et le bismuth, à quelques jours pour le

lithium. Ainsi, ces trois oligo-éléments pourront être conseillés seuls, à raison de plusieurs prises par jour, sur des durées de traitement très courtes. Le délai d'efficacité, c'est-à-dire le temps de traitement nécessaire jusqu'à ce que l'oligo-élément ait une activité optimale, est, quant à lui, variable selon l'oligo-élément, de quelques semaines à plusieurs mois.

La durée de traitement dépend également du but de la thérapie, de l'indication souhaitée.

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

Les oligoéléments s'utilisent sous forme de cures ce qui suppose que la prise n'est pas permanente. Il est recommandé de faire ce que l'on appelle des « fenêtres thérapeutiques » ou pauses régulières. Si le risque d'accumulation a peu de chance de se produire, les fenêtres vont améliorer la sensibilité pharmacologique à l'oligoélément en question. Une pause d'au moins 2 à 4 semaines est conseillée entre chaque cure. (5)

#### **4.5. Effets indésirables**

Aux doses recommandées dans le cadre de l'oligothérapie nutritionnelle et catalytique, les oligoéléments ne présentent aucune toxicité. Etant présents en très petites quantités dans l'organisme, les doses employées sont très faibles et tout excédent est alors facilement éliminé. En revanche, il n'est pas conseillé d'administrer une forte dose d'oligo-éléments puisque des quantités très supérieures aux besoins de l'organisme risquent d'entraîner des résultats inverses aux effets thérapeutiques attendus. L'oligothérapie ne cherche pas à surcharger l'organisme en oligoéléments, mais uniquement à rétablir l'équilibre originel. (116)

Cette thérapeutique a donc l'avantage d'être très bien tolérée et dénuée des effets secondaires qui accompagnent classiquement certains traitements médicamenteux.

#### **4.6. Oligoéléments et réglementation**

Les oligoéléments sont retrouvés dans diverses compositions, que ce soit des médicaments, compléments alimentaires, cosmétiques voire des dispositifs médicaux. Or tous ces produits ont

des statuts réglementaires différents et dépendent d'autorités de contrôle différentes. Les médicaments ainsi que les dispositifs médicaux et les cosmétiques sont sous l'autorité de l'ANSM tandis que les compléments alimentaires dépendent de la DGCCRF, de l'ANSES et de l'EFSA.

#### **4.6.1. Produits à statut médicament**

En France, le médicament est défini officiellement dans le code de la santé publique dans l'article L.5111-1 : *« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve »*. (117)

Les médicaments proposés en oligothérapie fonctionnelle permettent d'atteindre 6 à 10% des apports journaliers recommandés. En effet, comme il a été dit plus haut, cette approche de l'oligothérapie vise à apporter une petite quantité d'éléments traces qui agit comme une étincelle. Il ne s'agit pas de combler une carence mais de stimuler les réactions de l'organisme où le minéral est impliqué. Ainsi, il existe trois gammes de médicaments employés en oligothérapie fonctionnelle : Oligosol®, Oligostim® et Granions®. Elles sont toutes les trois complémentaires car elles permettent l'apport d'oligoéléments différents, seuls ou en association, et à des posologies différentes.

Dans l'oligothérapie pharmacologique on y retrouve entre autre les médicaments suivants :

- Rubozinc®, dont les indications sont « l'acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne » et « l'acrodermatite entérohépatique ». Il se présente sous forme de gélules, à prendre par voie orale avec un grand verre d'eau. (118)
- Lithioderm® 8% gel, dont l'indication est le « traitement topique de la dermite séborrhéique du visage de l'adulte immunocompétent ». (119)

Le fait que les oligoéléments soient sous forme de médicaments plutôt que de compléments alimentaires comporte un grand avantage : la qualité et la précision des dosages sont très

souvent vérifiées, les effets secondaires surveillés (pharmacovigilance) et leur mise sur le marché est soumise à autorisation (AMM).

#### 4.6.2. Produits à statut complément alimentaire

Les compléments alimentaires sont définis comme « *les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prise en unités mesurées de faible quantité* ». (Directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006). (120)

Les produits à statut complément alimentaire sont utilisés dans l'approche nutritionnelle de l'utilisation des oligoéléments, dans le but de compléter un régime alimentaire équilibré. Ils permettent d'atteindre 50 à 150% des apports journaliers recommandés. Ils sont très nombreux sur le marché et il serait difficile de tous les citer. C'est pourquoi, il est recommandé au pharmacien de vérifier une liste de paramètres simples et rapides concernant l'étiquetage, la composition et les allégations afin d'être à même de valider la conformité réglementaire des compléments alimentaires qui se trouvent à l'officine.

- La dénomination de vente
- La liste complète des ingrédients
- Les allergènes majeurs
- La quantité de certains ingrédients ou catégories d'ingrédients mis en valeur
- La quantité nette de denrée alimentaire
- La date de durabilité minimale ou la date limite de consommation
- Les conditions particulières de conservation et/ou d'utilisation
- Le nom ou la raison sociale et l'adresse de l'exploitant responsable des informations figurant sur l'étiquetage
- Le pays d'origine ou le lieu de provenance lorsque cette information est requise
- Un mode d'emploi, lorsque son absence rendrait difficile un usage approprié de la denrée alimentaire

- Pour les boissons titrant plus de 1,2% d'alcool en volume, le titre alcoométrique volumique requis
- Une déclaration nutritionnelle

Tableau 15 : Un étiquetage complet. (125)

- Opter pour une formule simple : évite les risques d'interactions entre les ingrédients
- Vérifier la présence éventuelle d'ingrédients à risque d'interactions en cas de prise de traitement médicamenteux
- Interroger sur les suppléments éventuellement déjà en place : éviter les risques de surdosages ou d'interactions
- Le produit ne doit pas comporter d'allégations thérapeutiques relatives à une pathologie ou à un effet pharmacologique
- Eviter les produits miracles à effets multiples : fatigue, sommeil, système immunitaire...
- Vérifier que le produit est déclaré à la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes)»

Tableau 16 : Composition et allégations. (125)

D'après l'arrêté du 9 Mai 2006, un produit à statut complémentaire ne pourra pas contenir de lithium, de cobalt, de bismuth, de nickel, de soufre, d'or ou d'argent car ces éléments ne sont pas autorisés à entrer dans la composition de ces produits. (121)

Il est important de rappeler, comme le précise la définition, qu'il s'agit de complément alimentaire et que leur usage doit donc en aucun cas se substituer à une alimentation équilibrée. Il faut toujours privilégier la consommation des oligo-éléments dans leur contexte naturel : l'aliment.

## 5. La place des oligoéléments à l'officine

L'objectif de cette partie est de présenter une liste non exhaustive de produits riches en oligoéléments les plus fréquemment rencontrés en officine et d'apporter un regard critique sur leur composition. En effet, bien qu'ils soient très nombreux, tous ne contiennent pas les doses et formes adéquates en oligo-éléments permettant une complémentation optimale. Ceci constitue une des principales limites du large panel des produits proposés et confère au pharmacien un rôle important afin de conseiller au mieux les patients.

Les formes inorganiques, c'est-à-dire les moins bien assimilées, sont marquées en rouge tandis que les formes organiques, ayant une biodisponibilité optimale, sont marquées en vert. (cf chapitre absorption des oligoéléments selon leur forme chimique)

Cette partie sera introduite par la présentation de deux laboratoires majeurs dans le champ d'application de l'oligothérapie.

### 5.1. Laboratoire GRANIONS®

Le laboratoire des Granions® est un laboratoire pharmaceutique appartenant au groupe français EA Pharma®, spécialiste de la production et de la distribution de médicaments, compléments alimentaires, dispositifs médicaux et cosmétiques. Créé en 1948, le laboratoire des Granions® s'est imposé au fil des années comme expert en oligothérapie. Particulièrement attentif aux dosages, aux interactions ainsi qu'au mode d'absorption des oligoéléments, il propose des spécialités pharmaceutiques reconnues et qui bénéficient, pour la majeure partie, d'une AMM délivrée par l'ANSM. Cette autorisation atteste leur efficacité et leur sécurité d'emploi. De plus, les produits sont fabriqués en France dans le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF).  
(122)

Les produits sont référencés selon quatre gammes distinctes :

- La gamme « Oligostim® » : spécialités pharmaceutiques sous forme de comprimé sublingual contenant un ou plusieurs oligoéléments ;
- La gamme « Granions® Oligothérapie » : spécialités pharmaceutiques sous forme de solution buvable unitaire, c'est-à-dire un oligoélément par ampoule ;
- La gamme « Granions® Les essentiels » : compléments alimentaires avec des actifs innovants sous leur forme unitaire également ;



- La gamme « Granions® Santé » : compléments alimentaires associant des nutriments spécifiques (plantes, oligoéléments, vitamines, acides gras...) choisis pour leur synergie d'action, afin de répondre aux principales problématiques de la vie quotidienne. (123)

Les formes médicamenteuses sont réservées à l'adulte tandis que les compléments alimentaires existent pour les enfants et les bébés en solution buvable.

Selon l'effet recherché, on peut donc cibler un oligoélément particulier pour combler une carence ou un déficit connu ou un complexe d'actifs pour une action plus large.

Oligoéléments	Quantité d'oligoélément pour un comprimé	Posologie
<i>Oligostim® Cuivre Or Argent</i>	Gluconate de cuivre : 0,031mg Or métallique : 0,098mg Argent colloïdal : 0,070mg	1 à 2 comprimés par jour
<i>Oligostim® Manganèse Cuivre</i>	Guconate de manganèse : 0,027mg Gluconate de cuivre : 0,031mg	
<i>Oligostim® Zinc Cuivre</i>	Gluconate de zinc : 0,032mg Gluconat de cuivre : 0,031mg	
<i>Oligostim® Cuivre</i>	Gluconate de cuivre : 0,031mg	
<i>Oligostim® Zinc</i>	Gluconate de zinc : 0,032mg	

Tableau 17 : Spécialités pharmaceutiques de la gamme Oligostim® sous forme de comprimé sublingual. (Sources personnelles)

Oligoéléments	Quantité d'oligoélément pour une ampoule de 2ml	Posologie
Zinc	Gluconate de zinc : 15mg	1-2 ampoules par jour
Manganèse	Sulfate de manganèse : 0,1mg	1-2 ampoules par jour
Sélénium	0,96mg	1 ampoule par jour
Lithium	Citrate de lithium : 1,0mg	1-2 ampoules par jour
Bismuth	Nitrate de bismuth : 2mg	1-2 ampoules par jour
Argent	Nitrate d'argent : 0,64mg	2-3 ampoules par jour

Soufre	Thiosulfate de sodium : 19,5mg	1-2 ampoules par jour
Or	Or <b>colloïdal</b> : 0,2mg	1-2 ampoules par jour
Cuivre	0,3mg	2-3 ampoules par jour

Tableau 18 : Spécialités pharmaceutiques de la gamme Granions® Oligothérapie sous forme d'ampoule. (Sources personnelles)

Oligoéléments	Quantité d'oligoélément pour une ampoule de 2ml	Posologie
Chrome	<b>Chlorure</b> de chrome : 100µg	2 ampoules par jour
Zinc	<b>Gluconate</b> de zinc : 10mg	1 ampoule par jour
Sélénium	Sélénite de <b>sodium</b> : 150µg	1 ampoule par jour
Manganèse	<b>Gluconate</b> de manganèse : 2mg	1 ampoule par jour
Cuivre	<b>Gluconate</b> de cuivre : 2mg	2 ampoules par jour
Fer	Lactate de fer : 14mg	1 ampoule par jour
Iode	Iodure de <b>potassium</b> : 150µg	1 ampoule par jour

Tableau 19 : Compléments alimentaires de la gamme Granions® Les essentiels sous forme d'ampoule. (Sources personnelles)

### 5.1.1. Les ampoules buvables : une formulation efficace

Pour que les oligoéléments soient utilisables par l'organisme, il faut qu'ils puissent traverser la barrière intestinale. Or, ils peuvent être détruits en grande partie par les sécrétions gastriques et subir des dégradations irréversibles compromettant leur efficacité. Pour pallier ces effets, le laboratoire Granions® utilise une forme galénique spécifique, inspirée des travaux conduits au XIX<sup>e</sup> siècle par le Dr Eugène FOUARD, afin de protéger l'oligoélément : un métal « pur » est inclus dans un dérivé de l'amidon appelé amylose, puis la fermeture de la molécule formée par un alcool fort entraîne la cyclisation et l'emprisonnement du métal. Ce procédé permet d'obtenir ce qu'on appelle des grains d'ions purs et particulièrement actifs, ce qui a donné son origine au nom du laboratoire Granions®. Ainsi, les ampoules buvables unitaires présentent les avantages suivants :

- Facilité de prise ;
- Gout neutre ;
- Dosage précis ;
- Meilleure biodisponibilité donc une très bonne assimilation par l'organisme. (123)

Il est recommandé de les prendre diluées dans un verre d'eau, de préférence en dehors des repas pour éviter toutes les interférences vues précédemment.

## 5.2. Laboratoire NUTERGIA®

En 1989, le pharmacien biologiste Claude Lagarde fonda le concept de Nutrition Cellulaire Active (NCA) qui place la cellule au « centre de la santé optimale ». « Il s'agit d'optimiser le fonctionnement cellulaire par l'apport de micronutriments de haute qualité, aux bonnes doses, conditions essentielles au bien-être et à la vitalité au quotidien mais également d'apporter des conseils d'hygiène de vie et des solutions de rééquilibrage alimentaire personnalisés ».

Nutergia® est engagé dans une démarche qualité car en 2005 c'est devenu le 1<sup>er</sup> laboratoire de micronutrition à avoir la certification qualité ISO 9001. Cette dernière garantit une fabrication selon des critères de qualité stricts et assure la traçabilité des produits. Ainsi, depuis plus de 30 ans, Nutergia® est devenu une référence en terme de concepteur et fabricant français expert en micronutrition. (124)

Les compléments alimentaires sont répartis en 3 gammes :

- La gamme « Phytominéraux » associant les bienfaits des oligoéléments et des plantes pour une action synergique. La posologie est de 10 à 20mL par jour à diluer dans un verre d'eau ;
- La gamme « Oligomax » avec exclusivement des oligoéléments marins et/ou des minéraux. « L'eau de mer exposée aux rayons solaires donne un concentré d'eau de mer. Désodé et très riche en oligoéléments, celui-ci entre dans la composition de toutes les solutions. Il est associé à un extrait français de lithothamne, une algue rouge source d'oligoéléments. Enfin, chaque produit est enrichi en un ou plusieurs oligoéléments spécifiques. » La posologie est de 5mL par jour à diluer dans un verre d'eau ;
- La gamme « Ergyphilus » à base de plusieurs souches de probiotiques.

Pour les mêmes raisons que le laboratoire Granions®, toutes les formulations constituées d'oligoéléments sont sous forme buvable.

Nous avons relevé tous les oligoéléments retrouvés dans les différentes formulations des gammes « Phytominéraux » et « Oligomax », avec pour objectif d'identifier sous quelle forme chimique ils se trouvent, dans quelles indications et à quelles doses ils sont utilisés.

Oligoélément	Forme chimique	Indications	Dosage	Compléments alimentaires Nutergia®
Zinc	Gluconate	Soutient la fonction cognitive	1,5mg	ERGYOPTYL
			3mg	ERGYTONYL
		Soutient du système immunitaire	3mg	ERGYMUNYL
		Aide au métabolisme des graisses, sucres et protéines	1,5mg	ERGYDIGEST
		Antioxydant	3mg	ERGYEPUR
Cuivre	Gluconate	Soutient du système immunitaire	0,3mg	ERGYMUNYL
		Antioxydant	0,3mg	ERYCRANBERRYL
			0,3mg	ERGYEPUR
			0,15mg	ERGYVEINE
Sélénium	Sélénite de sodium	Antioxydant	17µg	ERGYOPTYL
			16µg	ERGYDESMODIUM
			17µg	ERGYVEINE
			25µg	ERGYSIL
			17µg	ERGYPHYTUM
			17µg	ERYCRANBERRYL
Manganèse	Sulfate	Antioxydant	0,6mg	ERYCRANBERRYL
			0,3mg	ERGYVEINE
		Formation des tissus conjonctifs cartilagineux, maintien d'une bonne ossature	0,7mg	ERGYPHYTUM
Chrome	Chlorure	Contrôle de la glycémie	20µg	ERGYDRAINE
Molybdène	Molybdate de sodium	Antioxydant	15µg	ERGYEPUR
			7,5µg	ERGYDESMODIUM

Silicium (bambou)	Silice végétale	Souplesse des articulations et des tendons	6mg	ERGYSIL
			14mg	ERGYPHYTUM

Tableau 20 : Compléments alimentaires de la gamme Phytominéraux de Nutergia® sous forme de solution buvable. (Sources personnelles)

Oligoéléments	Indications	Forme chimique et quantité d'oligoélément pour 5ml
<i>Oligomax® Manganèse cuivre</i>	Système immunitaire	Sulfate de manganèse : 2mg Gluconate de cuivre : 1mg
<i>Oligomax® Zinc</i>	Immunité Peau saine	Gluconate de zinc : 5mg
<i>Oligomax® Iode</i>	Thyroïde Fatigue générale	Iodure de potassium : 150µg Sélénite de sodium : 14µg
<i>Oligomax® Molybdène</i>	Métabolisme des acides aminés soufrés	Molybdate de sodium : 50µg
<i>Oligomax® Fer</i>	En cas de besoin d'apport en fer	Gluconate de fer : 10,5mg Gluconate de cuivre : 0,20mg
<i>Oligomax® Chrome</i>	Maintien d'une glycémie normale	Chlorure de chrome : 40µg
<i>Oligomax® Zinc Silicium</i>	Equilibre acido-basique Confort ostéo articulaire	Bambou dont silicium : 12mg Gluconate de zinc : 1,5mg
<i>Oligomax® Sélénium</i>	Antioxydant	Sélénite de sodium : 50µg
<i>Oligomax® Multiminéral</i>	Vitalité générale	Gluconate de zinc : 1,5mg Gluconate de cuivre : 0,2mg Sélénite de sodium : 25µg Chlorure de chrome : 18µg Molybdate de sodium : 18µg

Tableau 21 : Compléments alimentaires de la gamme Oligomax de Nutergia® sous forme de solution buvable. (Sources personnelles)

### 5.3. Autres produits disponibles sur le marché

Hormis les laboratoires Granions® et Nutergia®, il existe de nombreux autres compléments alimentaires et spécialités pharmaceutiques dans le domaine de la nutrition en officine. Par exemple, il existe les médicaments Oligosol® du laboratoire Labcatal® bien connus en pharmacie car souvent prescrits.

Oligoéléments	Forme chimique et quantité d'oligoélément pour une ampoule	Indication	Posologie
<i>Oligosol® Cuivre Or Argent</i>	Gluconate de cuivre : 3,15mg Or colloïdal: 0,07mg Gluconate d'argent: 1,068mg	Etats infectieux - ORL	Solution buvable en flacon 1 à 2 doses par jour par voie sublinguale
<i>Oligosol® Manganèse Cobalt</i>	Gluconate de manganèse : 0,0728mg Gluconate de cobalt : 0,0726mg	Sommeil, stress, fatigue	1 à 2 ampoules par jour
<i>Oligosol® Manganèse Cuivre</i>	Gluconate de manganèse : 0,0728mg Gluconate de cuivre : 0,0726mg	Etats infectieux et allergiques – ORL	1 à 2 ampoules par jour
<i>Oligosol® Manganèse Cuivre Cobalt</i>	Gluconate de manganèse: 0,0728mg Gluconate de cuivre : 0,0726mg Gluconate de cobalt : 0,0726mg	Sommeil, stress, fatigue	1 à 2 ampoules par jour
<i>Oligosol® Zinc Cuivre</i>	Gluconate de zinc : 0,0674mg Gluconate de cuivre : 0,0726mg	Troubles féminins	2 ampoules par jour
<i>Oligosol® Zinc Nickel Cobalt</i>	Gluconate de zinc : 0,0674mg Gluconate de cobalt : 0,0726mg Gluconate de nickel : 0,0726mg	Minceur	2 à 3 ampoules par jour
<i>Oligosol® Zinc</i>	Gluconate de zinc : 0,0674mg	Dermatologie	1 à 3 ampoules par jour
<i>Oligosol® Cobalt</i>	Gluconate de cobalt: 0,059mg	Etats migraineux	1 à 3 ampoules par jour

<i>Oligosol® Fluor</i>	Fluorure de sodium: 0,200mg	Affections musculaires	1 à 2 ampoules par jour
<i>Oligosol® Lithium</i>	Gluconate de lithium: 0,2796mg	Sommeil, stress, fatigue	Adultes : 2 à 4 ampoules par jour Enfants : 1 à 2 ampoules par jour
<i>Oligosol® Manganèse</i>	Gluconate de manganèse: 0,0728mg	Etats allergiques	1 à 2 ampoules par jour
<i>Oligosol® Sélénium</i>	Sélénite de sodium: 0,100mg	Dermatologie et affections musculaires	1 ampoule par jour

Tableau 22 : Spécialités pharmaceutiques Oligosol® du laboratoire français Labcatal® sous forme d'ampoule ou de solution buvable. (Sources personnelles)

Au vu des doses employées, les médicaments Oligosol® sont indiqués dans l'approche catalytique de l'utilisation des oligoéléments afin de soigner des troubles fonctionnels.

Ensuite, pour quelques oligoéléments, nous avons relevé un échantillon de produits, riches en ces minéraux, retrouvés fréquemment en officine ou sur le marché des compléments alimentaires.

Oligoélément (OE)	Statut	Laboratoire/ Dénomination	Forme chimique et quantité d'OE pour une dose journalière	Forme galénique
<b>Zinc</b>	CA	Pileje® Forzinc	Hypro-ri®Zinc : 15mg	Comprimé
	CA	Catalyons®	Citrate et carbonate de zinc : 10mg	Solution buvable
	CA	Orfito®	Pidolate de zinc : 10mg	Gélule
	CA	Dieti Natura®	Pidolate de zinc : 7,5mg	Gélule
	CA	Solgar®	Picolinate de zinc : 22mg	Comprimé
	CA	Terravita®	Bisglycinate de zinc : 10mg	Gélule
	CA	NHCO®	Bisglycinate de zinc : 15mg	Gélule

	CA	Sunday Natural®	Bisglycinate de zinc : 25mg + vitamine C  Zinc liposomal: 25mg + vitamine C  Gluconate de zinc : 1mg	Gélule  Solution buvable  Gummies
	CA	Inovance®	Zinc microencapsulé : 15mg	Comprimé
	Médicament	Rubozinc®	Gluconate de zinc : 15mg	Gélule
	Médicament	Effizinc®	Gluconate de zinc : 15mg	Gélule
Cuivre	CA	Solgar®	Bisglycinate de cuivre : 2,5mg	Comprimé
	CA	Sunday natural®	Citrate, gluconate et bisglycinate de cuivre : 3mg	Gélule
	CA	Catalyons®	Citrate de cuivre : 0,9mg	Solution buvable
Fer	CA	Dieti natura®	Pidolate de fer : 14mg	Gélule
	CA	Solgar®	Bisglycinate de fer : 25mg	Gélule
	CA	Sunday natural®	Bisglycinate de fer : 45mg + vitamine C  Fer végétal : 14mg + vitamine C  Lactate de fer : 2mg  Fer liposomal : 15mg	Gélule  Gélule  Gummies  Solution buvable
	CA	Orfito	Bisglycinate de fer : 14mg	Gélule
	CA	NHCO®	Bisglycinate de fer : 14mg	Gélule
	CA	Hollis®	Bisglycinate de fer : 14mg	Gélule
	CA	Catalyons®	Citrate ferreux : 14mg	Solution buvable
	CA	FilmTec®	Pyrophosphate ferrique : 14mg	Film orodispersible
	CA	Inovance®	Fer microencapsulé : 14mg  Vitamine C : 150mg	Gélule
	Médicament	Tardyferon®	Sulfate de fer : 80mg	Comprimé
	Médicament	Timoferol®	Sulfate de fer : 50mg  Vitamine C : 30mg	Gélule



	Médicament	Fero-grad®	Sulfate de fer : 105mg Vitamine C : 500mg	Comprimé
	Médicament	Ferrostrane®	Ferédétate de sodium : 6,8mg/ml	Sirop
	Médicament	Fumafer®	Fumarate ferreux : 66mg	Comprimé
<b>Fer + cuivre</b>	CA	Oligobiane®	Sulfate de fer : 14mg Sulfate de cuivre : 500µg	Gélule
	CA	Pileje® Feminabiane	Sulfate de fer : 14mg Sulfate de cuivre : 500µg	Gélule
	CA	Codifra® Actyferil	Bisglycinate de fer : 14mg Bisglycinate de cuivre : 1mg	Gélule
<b>Chrome</b>	CA	Pharmavie®	Chlorure de chrome : 50µg	Comprimé
	CA	Catalyons®	Chlorure de chrome : 187µg	Solution buvable
	CA	Inovance®	Picolinate de chrome : 125µg	Comprimé
	CA	Sunday natural®	Picolinate de chrome : 200µg	Comprimé
	CA	NHCO®	Picolinate de chrome : 200µg	Gélule
<b>Iode</b>	CA	Catalyons®	Iodure de potassium : 150µg	Solution buvable
	CA	Sunday natural®	Iode naturel issu d'algues : 200µg	Gélule

CA = Complément Alimentaire

Tableau 23 : Divers médicaments et compléments alimentaires riches en oligoéléments.

(Sources personnelles)

Il est intéressant de constater que, pour cet échantillon, les compléments alimentaires ayant un oligoélément unique (voire 2 dans certains cas) sont en grande partie bien assimilés et contiennent des doses proches des RNP, quel que soit leur forme galénique. A l'exception des médicaments indiqués dans la supplémentation en fer qui, eux, contiennent des formes plus médiocres, moins bien assimilées, pour les raisons décrites précédemment (cf exemple du lactate en 2.4.3). L'ajout de la vitamine C (acide ascorbique) favorise l'absorption du fer.

Par ailleurs, il existe également un grand nombre de formulations n'ayant pas qu'un ou deux oligoéléments mais un complexe d'oligoéléments, associé à des vitamines, des plantes ou encore des minéraux, permettant d'obtenir une action synergique de tous ces composés. Nous avons donc relevé un autre échantillon de ces différents produits, en sélectionnant les plus courants à l'officine et en faisant le choix, par simplicité, de ne détailler que les oligoéléments. Les dosages indiqués sont ceux en oligoéléments (et non la quantité de sel d'oligoélément) et correspondent à l'équivalent de la prise journalière recommandée sur la boîte.

	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Iodure de potassium : 100µg</li> <li>- Sulfate ferreux : 5mg</li> <li>- Oxyde de zinc : 10mg</li> <li>- Sélénate de sodium : 55µg</li> <li>- Chlorure de chrome : 25µg</li> <li>- Sulfate de manganèse : 0,4mg</li> <li>- Molybdate de sodium : 25µg</li> </ul> <p>Vitamines : A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D, E</p> <p>Autres : 3 souches microbiotiques, lutéine, ginseng, myrtille</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Citrate de cuivre : 1mg</li> <li>- Fumarate ferreux : 17mg</li> <li>- Iodure de potassium : 150µg</li> <li>- Sulfate de manganèse : 2mg</li> <li>- Molybdate de sodium : 50µg</li> <li>- Sélénite de sodium : 50µg</li> <li>- Citrate de zinc : 4,4mg</li> </ul> <p>Vitamines : A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9 B12, C, D, E, K</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Citrate de zinc : 10mg</li> </ul> <p>Vitamines: B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C</p>

	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fumarate de fer : 8mg</li> <li>- Molybdate de sodium : 80µg</li> <li>- Oxyde de zinc : 15mg</li> <li>- Sulfate de manganèse : 3,5mg</li> <li>- Sélénite de sodium : 50µg</li> <li>- Carbonate de cuivre : 1,5mg</li> <li>- Chlorure de chrome : 25µg</li> </ul> <p>Vitamines : A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D3, E</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fumarate ferreux : 2,1mg</li> <li>- Oxyde de zinc : 12mg</li> <li>- Citrate de cuivre : 2mg</li> <li>- Carbonate de manganèse : 3,5mg</li> <li>- Sélénite de sodium : 50µg</li> </ul> <p>Vitamines: A, B1, B2, B5, B6, B9, B12, C, E</p> <p>Autres: magnésium, calcium</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pidolate de zinc : 5mg</li> <li>- Sélénite de sodium : 100µg</li> </ul> <p>Vitamines : A, C, E</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sulfate de fer : 8,4mg</li> <li>- Sulfate de manganèse : 2mg</li> <li>- Sulfate de zinc : 9mg</li> <li>- Sulfate de cuivre : 1mg</li> </ul> <p>Vitamines: A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, E</p> <p>Autres: oxyde de magnésium</p>

	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oxyde de zinc : 10mg</li> <li>- Edétate de fer : 7mg</li> <li>- Sulfate de cuivre : 0,5mg</li> <li>- Sélénite de sodium : 50µg</li> <li>- Sulfate de manganèse : 1mg</li> <li>- Molybdate de sodium : 50µg</li> </ul> <p>Vitamines: A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D, E</p> <p>Autres: Myrtille, ginseng, lutéine, carbonate de magnésium</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gluconate de fer</li> <li>- Gluconate de manganèse</li> <li>- Gluconate de cuivre</li> <li>- Gluconate de zinc</li> <li>- Gluconate de magnésium</li> <li>- Iodure de potassium</li> <li>- Chlorure de chrome</li> <li>- Sélénite de sodium</li> <li>- Molybdate de sodium</li> </ul> <p>Vitamines: A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, C, D, E</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Citrate de zinc : 10mg</li> <li>- Iodure de potassium : 150µg</li> <li>- L-sélénométhionine : 55µg</li> </ul> <p>Vitamines : B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D3, E</p> <p>Autres: Ginseng, oxyde de magnésium</p>

Tableau 24 : Compléments alimentaires agissant contre les états de fatigue physique et/ou intellectuelle. (Sources personnelles)

	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Gluconate</b> de cuivre : 2mg</li> <li>- <b>Gluconate</b> de manganèse : 1mg</li> <li>- Silicium (extrait de bambou) : 62,5mg</li> </ul>
	<p>Vitamine C</p>
	<p>Autres : Glucosamine, chondroïtine, MSM, harpagophytum, cassis, reine des prés, calcium</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Gluconate</b> de manganèse : 0,6mg</li> <li>- <b>Gluconate</b> de cuivre : 0,3mg</li> <li>- Silicium (extrait de prêle)</li> </ul>
	<p>Vitamine C</p>
	<p>Autres : Glucosamine, chondroïtine, MSM</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Bisglycinate</b> de zinc : 10mg</li> <li>- <b>Bisglycinate</b> de cuivre : 1mg</li> <li>- <b>Bisglycinate</b> de manganèse : 1mg</li> </ul>
	<p>Autres : Glucosamine, chondroïtine, MSM, harpagophytum, curcuma, huiles essentielles</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Silicium (extrait de bambou) : 20mg</li> <li>- <b>L-sélinométhionine</b> : 50µg</li> </ul>
	<p>Vitamines : D3, K2 MK-7</p>
	<p>Autres : Lécithine de tournesol, <b>oxyde</b> magnésium, carbonate de calcium</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Bisglycinate</b> de manganèse : 2mg</li> <li>- <b>Gluconate</b> de cuivre : 500µg</li> </ul>
	<p>Vitamines : C, D</p>
	<p>Autres : chondroïtine, glucosamine</p>







	Oligoéléments : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Silicium (bambou) : 46,5mg</li> <li>- <b>Gluconate</b> de manganèse : 2mg</li> </ul>
	Autres : ortie, reine des prés, cassis

Tableau 25 : Compléments alimentaires pour renforcer les articulations et les os. (Sources personnelles)

	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bisglycinate de cuivre : 1mg</li> <li>- Fumarate ferreux : 4,2mg</li> <li>- Iodure de potassium : 150µg</li> <li>- Sulfate de manganèse : 1mg</li> <li>- Levure de sélénium : 55µg</li> <li>- Oxyde de zinc : 14mg</li> </ul> <p>Vitamines : A, B2, B3, B5, B6, B8 ; B9, B12, D, E</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Citrate de zinc : 15mg</li> <li>- Bisglycinate de cuivre : 2000µg</li> </ul> <p>Vitamine C</p> <p>Autres : MSM (Méthylsulfonylméthane), L-lysine, L-proline, poudre d'algue rouge</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sélénite de sodium : 16,5µg</li> <li>- Sulfate de cuivre : 0,15mg</li> <li>- Sulfate de zinc : 3mg</li> <li>- Silice (extrait de prêle)</li> </ul> <p>Vitamines : B6, B8</p> <p>Autres : roquette</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Citrate de zinc : 12,5mg</li> <li>- Gluconate de cuivre : 0,15mg</li> <li>- Sélénate de sodium : 82,5µg</li> <li>- Silice (extrait de prêle)</li> </ul>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oxyde de zinc : 15mg</li> </ul> <p>Vitamines : B5, B6, B8, B9, D3</p> <p>Autres : L-cystine, L-méthionine</p>



	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Citrate de zinc</li> <li>- Sélénite de sodium</li> <li>- Silice (extrait de prêle)</li> </ul> <p>Vitamines : B5, B6, B8, B9, C</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sulfate de zinc : 10mg</li> <li>- Sélénite de sodium : 50µg</li> </ul> <p>Vitamines : B3, B6, B8, E</p> <p>Autres : Kératine, extrait sec de quinquina</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gluconate de fer : 12,5mg</li> <li>- Gluconate de zinc : 10mg</li> <li>- Gluconate de cuivre : 0,10mg</li> <li>- Silice (extrait de prêle)</li> </ul> <p>Vitamines : B2, B3, B5, B6, B8, C, E</p> <p>Autres : Cystine, méthionine, arginine, oxyde de magnésium</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bisglycinate de zinc : 10mg</li> </ul> <p>Vitamines : B2, B5, B6, B8, C, E</p> <p>Autres : Huile de bourrache, de poisson, levure de bière</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Citrate de zinc : 15mg</li> <li>- Silice (extrait de prêle)</li> </ul> <p>Vitamines : B5, B6, B8, B9</p> <p>Autres : L-cystine, spiruline</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bisglycinate de zinc : 12mg</li> <li>- Bisglycinate de cuivre : 1,1mg</li> <li>- Bisglycinate de fer : 4,2mg</li> <li>- Sélénométhionine : 20µg</li> </ul> <p>Vitamines : B5, B6, B8, C</p> <p>Autres : Kératine, L-cystine, L-méthionine</p>



	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sulfate de zinc</li> <li>- Sélénite de sodium</li> </ul>
	<p>Vitamines : B8, E</p>
	<p>Autres : L-cystine, acide gammalinoléique, extrait de cassis</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Citrate de zinc : 10mg</li> <li>- Silice végétale : 20mg</li> <li>- L-sélénométhionine : 50µg</li> </ul>
	<p>Vitamines : B6, B8, B9, B12, E</p>
	<p>Autres : L-méthionine, L-cystine</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oxyde de zinc : 10mg</li> <li>- Sulfate de cuivre : 1mg</li> <li>- Picolinate de chrome : 50µg</li> <li>- Sélénite de sodium : 50µg</li> </ul>
	<p>Vitamines : B3, B5, B6, B8, C, D, E</p>
	<p>Autres : L-méthionine, L-cystéine, graine de lin, de brocolis</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gluconate de zinc : 15mg</li> <li>- Bisglycinate de fer : 9mg</li> <li>- Gluconate de manganèse : 0,6mg</li> </ul>
	<p>Vitamines : B3, B5, B6, B8, C, D</p>
	<p>Autres : L-cystine, L-méthionine, L-lysine, L-arginine</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Citrate de zinc : 3mg</li> <li>- Sélénite de sodium : 55µg</li> <li>- Sulfate de cuivre : 0,15mg</li> </ul>
	<p>Vitamines : C, E</p>

Tableau 26 : Compléments alimentaires pour renforcer les cheveux et les ongles et favoriser leur repousse. (Sources personnelles)

	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Sélénite</b> de sodium : 55µg</li> <li>- <b>Iodure</b> de potassium : 150µg</li> <li>- <b>Gluconate</b> de cuivre : 1mg</li> <li>- <b>Bisglycinate</b> ferreux : 14mg</li> </ul> <p>Vitamines : B1, B2, B5, B6, B8, B9, B12, D, E</p> <p>Autres : Omega 3 (DHA et EPA)</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Bisglycinate</b> ferreux : 14mg</li> <li>- <b>Oxyde</b> de zinc : 3,75mg</li> <li>- <b>Sulfate</b> de manganèse : 2mg</li> <li>- <b>Sulfate</b> de cuivre : 1mg</li> <li>- Iodate de potassium : 200µg</li> <li>- <b>Sélénite</b> de sodium : 55µg</li> <li>- <b>Oxyde</b> de magnésium : 60mg</li> </ul> <p>Vitamines : B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, D, E</p> <p>Autres : Omega 3 (DHA et EPA)</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Gluconate</b> de fer : 7mg</li> <li>- <b>Gluconate</b> de zinc : 6mg</li> <li>- <b>Chlorure</b> de chrome : 10µg</li> <li>- <b>Sélénite</b> de sodium : 11µg</li> <li>- <b>Iodure</b> de potassium : 75µg</li> </ul> <p>Vitamines : B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, C, D3, E</p> <p>Autres: <b>Oxyde</b> de magnésium</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Oxyde</b> de zinc : 15mg</li> <li>- <b>Gluconate</b> de cuivre : 500µg</li> <li>- <b>Picolinate</b> de chrome : 25µg</li> <li>- <b>Sélénate</b> de sodium : 50µg</li> </ul> <p>Vitamines : B6, B9, B12, C, E</p> <p>Autres: Inositol, taurine, oméga 3, <b>oxyde</b> de magnésium</p>




	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bisglycinate de zinc : 5mg</li> <li>- Bisglycinate de magnésium : 167mg</li> <li>- Iodure de potassium : 150µg</li> <li>- Levure enrichie en sélénium : 55µg</li> </ul> <p>Vitamines: B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oxyde de zinc : 10mg</li> <li>- Fer élémentaire : 14mg</li> <li>- Sulfate de cuivre : 1mg</li> <li>- Sulfate de manganèse : 1mg</li> <li>- Iodure de potassium : 150µg</li> <li>- Sélénite de sodium : 55µg</li> </ul> <p>Vitamines: B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D, E</p>
	<p>Oligoéléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bisglycinate de fer: 14mg</li> <li>- Gluconate de zinc : 5mg</li> <li>- Iodure de potassium : 150µg</li> </ul> <p>Vitamines: A, B1, B2, B3, B6, B9, B12, D, E</p> <p>Autres: carbonate de calcium, oxyde de magnésium</p>

Tableau 27 : Compléments alimentaires en amont et pendant la grossesse. (Sources personnelles)

D'un point de vue qualitatif, les marques leader retrouvées presque systématiquement en officine sont souvent composées des formes les moins bien assimilées, en terme de tolérance et de biodisponibilité. Tandis que des marques un peu moins connues, mais souvent plus spécifiques de la micronutrition, présentent des meilleures formes. Ceci est valable pour les oligoéléments mais ne suffit pas à justifier l'efficacité globale du produit, il faudrait s'intéresser à l'ensemble de l'étiquette. Il est donc intéressant pour le pharmacien qui souhaite développer l'oligothérapie au sein de son officine et conseiller des produits qualitatifs à ses patients, d'implanter des gammes de compléments alimentaires provenant de laboratoires spécialisés dans ce domaine.

D'un aspect quantitatif, si l'on se situe dans une approche nutritionnelle de l'utilisation des oligoéléments, il est fort de constater que le dosage en oligoéléments est moins à la hauteur dans cet échantillon par rapport au précédent. Ce qui paraît logique finalement car, d'un point de vue galénique, il est difficile de faire rentrer dans un comprimé ou une gélule une dizaine de minéraux aux dosages journaliers recommandés, additionnés aux plantes et aux vitamines.

On remarque que la forme galénique a aussi un impact sur le dosage en oligoéléments, en effet les gummies n'en contiennent que de très petites quantités. Ce constat est d'ailleurs également valable pour le premier échantillon de produits. Cette forme galénique aux dosages faibles peut être intéressante dans la complémentation chez l'enfant, dont les apports recommandés sont plus faibles que les adultes, lorsque l'indication le permet. Les gummies ne présentent donc pas un grand intérêt pour la complémentation de l'adulte.

Par conséquent, il est important que le pharmacien sache identifier clairement les besoins du patient pour cibler au mieux son conseil : a-t-il un déficit en un oligoélément particulier ou bien souhaite-t-il une complémentation globale ? Y-a-t-il un bilan biologique à l'appui ? Dans quel catégorie de la population se situe-t-il ? (personne âgée, femme enceinte, enfant..). Pour rappel les RNP sont différentes d'une personne à l'autre.

Ces différents tableaux de synthèse ont pour objectif d'aider et informer quelconque pharmacien souhaitant se familiariser avec les compléments alimentaires et médicaments riches en oligoéléments.

## Conclusion

Les oligoéléments essentiels sont des éléments minéraux dont l'insuffisance d'apport cause de manière prévisible des perturbations biologiques cliniquement significatives. Tandis que la médecine classique agit sur les symptômes et cherche à pallier les dysfonctionnements de l'organisme, l'oligothérapie s'attèle à rétablir l'équilibre en agissant en amont, sur l'activité de base des cellules et la communication cellulaire, tout en veillant à la régulation hormonale, au métabolisme et aux défenses immunitaires. De nos jours, l'oligothérapie se justifie pleinement face aux déficiences croissantes dont nous sommes confrontées, liées à notre mode de vie et à nos dérives alimentaires.

A l'officine, le pharmacien peut avoir recours à l'oligothérapie à diverses occasions (demande spontanée, prescription médicale, conseil associé à une ordonnance...) dans le cadre de l'une des trois approches possibles de l'utilisation des oligoéléments. En raison des difficultés actuelles liées aux nombreux déserts médicaux, le pharmacien d'officine se retrouve en première ligne et comme beaucoup d'autres champs d'application, ses compétences en micronutrition se voient largement sollicitées. Or, dans le vaste monde des compléments alimentaires, des distinctions claires se dessinent selon les produits, notamment en termes d'absorption, d'efficacité et de tolérance, justifiant la différence d'efficacité de ces derniers. Choisir d'offrir des produits de qualité à ses patients demande donc parfois de faire le choix, de se tourner vers des gammes moins connues du grand public, au premier abord, mais qui sauront rapidement gagner la satisfaction de ses utilisateurs. C'est pourquoi l'expertise du pharmacien est une réelle valeur ajoutée, afin de conseiller au mieux les patients, mais aussi afin de contrer la concurrence du marché numérique qui ne peut offrir cette possibilité. En effet, un pharmacien formé à l'oligothérapie sera en mesure de repérer de potentiels déficits en tel ou tel oligoélément, d'identifier un effet secondaire signe d'une mauvaise tolérance d'un oligoélément sous forme inorganique par exemple, ou encore de repérer un état de dénutrition chez une personne âgée ou fragile. Ainsi, le rôle du pharmacien dans l'oligothérapie est à la fois préventif et/ou curatif. Dans le cadre des nouvelles missions du pharmacien, proposer des entretiens de micronutrition, avec une attention particulière portée sur les oligoéléments, serait une opportunité pour le pharmacien de faire valoir ses connaissances et d'accompagner individuellement ses patients. L'objectif de ces entretiens serait de proposer une prise en charge globale, en balayant tous les facteurs individuels et environnementaux possibles, à l'origine des déficits en oligoéléments constatés dans les différents groupes de la population.

## Bibliographie

1. Laboratoire Granions. Livret de formation en oligothérapie [Internet]. [cité 4 mai 2024]. Disponible sur: <https://simplebooklet.com/livretdeformationoligothrapie#page=5>
2. Courrier R. Notice sur la vie et les travaux de M. Bertrand [Internet]. Académie des Sciences; [cité 1 sept 2024]. Disponible sur: [https://www.academie-sciences.fr/pdf/eloges/bertrand\\_notice.pdf](https://www.academie-sciences.fr/pdf/eloges/bertrand_notice.pdf)
3. Brigo B. Logique thérapeutique des oligoéléments. Ferrières: Editions Marco Pietteur; 2005. 432 p.
4. Institut Pasteur [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Résistance aux antibiotiques. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>
5. Eustache I, Achite A. Le grand guide de l'oligothérapie. Paris: Médicis; 2021. 400 p.
6. Yann. Tableau périodique des éléments [Internet]. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.superprof.fr/ressources/physique-chimie/physique-chimie-2nde/tableau-mendeleiv.html>
7. Elie F. Notions sur les oligoéléments et minéraux en nutrition. 15 déc 2022;
8. Baran EJ. Trace elements supplementation: recent advances and perspectives. Mini Reviews in Medicinal Chemistry. janv 2004;4(1):1-9.
9. Mertz W. The essential trace elements. Science. 18 sept 1981;213(4514):1332-8.
10. Zoroddu MA, Aaseth J, Crisponi G, Medici S, Peana M, Nurchi VM. The essential metals for humans: a brief overview. Journal of Inorganic Biochemistry. 1 juin 2019;195:120-9.
11. Baudin B. Oligoéléments cofacteurs enzymatiques. Revue francophone des laboratoires. juin 2021;
12. Babaei S, Saeedi M, Mahmoodi M. Inhibition of 5 alpha-reductase activity in human skin by zinc and azelaic acid. Dermatologic Surgery. déc 1996;22(12):1165-8.
13. Leung A, Pearce EN, Braverman LE. Role of iodine in thyroid physiology. Expert Review of Endocrinology & Metabolism. juill 2010;5(4):593-602.
14. Paz S. Chemical structure of thyroid hormones. Thyroxine (T4) (left)... [Internet]. [cité 12 nov 2024]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-thyroid-hormones-Thyroxine-T4-left-and-Triiodothyronine-T3\\_fig1\\_333263951](https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-thyroid-hormones-Thyroxine-T4-left-and-Triiodothyronine-T3_fig1_333263951)
15. Kahled S, Brun J, Bardet L, Cassanas G. Importance physiologique du zinc dans l'activité physique. Science & Sports. déc 1997;12:179-91.
16. Guasconi V, Yahi H, Ait-Si-Ali S. Facteurs de Transcription [Internet]. [cité 16 nov 2024]. Disponible sur: <https://atlasgeneticsoncology.org/teaching/209062/facteurs-de-transcription>
17. Kruse-Jarres JD. The significance of zinc for humoral and cellular immunity. Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease. mars 1989;3(1):1-8.
18. Galani E, Andreakos E, Koutsonanos DG, Gourgoulisanis KI, Falagas ME. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. Nutrients. juin 2017;9(6):610.
19. Marreiro D, Cruz K, Morais J, Beserra J, Severo J, De Oliveira A. Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms. Antioxidants. 29 mars 2017;6(2):24.

20. Szilagyi I. The active site of the Cu, Zn-SOD enzyme [Internet]. [cité 12 nov 2024]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/The-active-site-of-the-Cu-Zn-SOD-enzyme\\_fig1\\_225612863](https://www.researchgate.net/figure/The-active-site-of-the-Cu-Zn-SOD-enzyme_fig1_225612863)
21. Laboratoire MGD. Bilan stress oxydant [Internet]. [cité 12 nov 2024]. Disponible sur: <https://labomgd.ch/catalogue-danalyses/bilans-speciaux/bilan-stress-oxydant/>
22. Pincemail J, Bonjean K, Cayeux K, Defraigne JO. Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 1 déc 2002;16(4):233-9.
23. Hichem N. Modèle d'équilibre entre les pro-oxydants et les antioxydants... [Internet]. [cité 12 nov 2024]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Modele-dequilibre-entre-les-pro-oxydants-et-les-antioxydants-wwwjlecomfr\\_fig3\\_350530297](https://www.researchgate.net/figure/Modele-dequilibre-entre-les-pro-oxydants-et-les-antioxydants-wwwjlecomfr_fig3_350530297)
24. Sarazin M, Alexandre C, Thomas T. Influence des apports en oligoéléments, protéines, lipides, glucides et vitamines sur le métabolisme osseux. *Revue du Rhumatisme*. 1 sept 2000;67(7):486-97.
25. Jugdaohsingh R. Silicon and bone health. *The journal of nutrition, health & aging*. 2007;11(2):99-110.
26. Araújo LA de, Addor F, Campos PMBGM. Use of silicon for skin and hair care: an approach of chemical forms available and efficacy. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. juin 2016;91:0331-5.
27. Hernot F. L'argile, son utilisation à l'officine. [Angers]: Université d'Angers; 2016.
28. VIDAL [Internet]. [cité 26 sept 2024]. Silicium - Complément alimentaire. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/silicium.html>
29. Zofkova I, Davis M, Blahos J. Trace elements have beneficial, as well as detrimental effects on bone homeostasis. *Physiological Research*. 18 juill 2017;66(3):391-402.
30. Yee BE, Richards P, Sui JY, Marsch AF. Serum zinc levels and efficacy of zinc treatment in acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis. *Dermatologic Therapy*. nov 2020;33(6):e14252.
31. Tenaud I, Sainte-Marie I, Jumbou O, Litoux P, Dréno B. In vitro modulation of keratinocyte wound healing integrins by zinc, copper and manganese. *The British Journal of Dermatology*. janv 1999;140(1):26-34.
32. Anderson RA. Nutritional factors influencing the glucose/insulin system: chromium. *Journal of the American College of Nutrition*. oct 1997;16(5):404-10.
33. Cotte A, Duret A. Le chrome trivalent: intérêts et limites des suppléments. [Grenoble]: Université Joseph Fourier; 2010.
34. Anton SD, Morrison CD, Cefalu WT, Martin CK, Coulon S, Geiselman P, et al. Effects of chromium picolinate on food intake and satiety. *Diabetes Technology & Therapeutics*. oct 2008;10(5):325-32.
35. Anderson RA. Effects of chromium on body composition and weight loss. *Nutrition Reviews*. sept 1998;56(9):266-70.
36. Bahijri SM. Effect of chromium supplementation on glucose tolerance and lipid profile. *Saudi Med J*. janv 2000;21(1):45-50.
37. El-Ashmony SMA, Morsi HK, Abdelhafez AM. Effect of Zinc Supplementation on Glycemic Control, Lipid Profile, and Renal Functions in Patients with Type II Diabetes: A Single Blinded, Randomized, Placebo-Controlled, Trial. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*. 2012;2(6):33.
38. Felix P, Stoermann-Chopard C. Lithium et atteintes rénales chroniques : un sujet toujours d'actualité. *Revue Médicale Suisse*. juin 2010;6(238):1004-7.

39. Collège des Enseignants de Nutrition. Les oligo-éléments [Internet]. [cité 7 juin 2024]. Disponible sur: [https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/nutrition/enseignement/nutrition\\_11/site/html/2.html](https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/nutrition/enseignement/nutrition_11/site/html/2.html)
40. Schlemmer U, Frølich W, Prieto RM, Grases F. Phytate in foods and significance for humans: food sources, intake, processing, bioavailability, protective role and analysis. *Molecular Nutrition & Food Research*. sept 2009;53 Suppl 2:S330-375.
41. Hunt JR. Dietary and Physiological Factors That Affect the Absorption and Bioavailability of Iron. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 1 nov 2005;75(6):375-84.
42. Thankachan P, Walczyk T, Muthayya S, Kurpad AV, Hurrell RF. Iron absorption in young Indian women: the interaction of iron status with the influence of tea and ascorbic acid. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 avr 2008;87(4):881-6.
43. Sandström B, Almgren A, Kivistö B, Cederblad Å. Effect of Protein Level and Protein Source on Zinc Absorption in Humans. *The Journal of Nutrition*. janv 1989;119(1):48-53.
44. Martin A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 4e édition. Paris: Lavoisier Tec & Doc; 2019. 605 p.
45. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DIA, Powell JJ. Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. 20 févr 2015;10(2):e0117383.
46. Qi X, Zhang Y, Guo H, Hai Y, Luo Y, Yue T. Mechanism and intervention measures of iron side effects on the intestine. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 3 juill 2020;60(12):2113-25.
47. Bloor SR, Schutte R, Hobson AR. Oral Iron Supplementation—Gastrointestinal Side Effects and the Impact on the Gut Microbiota. *Microbiology Research*. juin 2021;12(2):491-502.
48. Wegmüller R, Tay F, Zeder C, Brnić M, Hurrell RF. Zinc Absorption by Young Adults from Supplemental Zinc Citrate Is Comparable with That from Zinc Gluconate and Higher than from Zinc Oxide. *The Journal of Nutrition*. févr 2014;144(2):132-6.
49. Goff JP. Invited review: Mineral absorption mechanisms, mineral interactions that affect acid–base and antioxidant status, and diet considerations to improve mineral status. *Journal of Dairy Science*. avr 2018;101(4):2763-813.
50. Byrne L, Hynes MJ, Connolly CD, Murphy RA. Influence of the Chelation Process on the Stability of Organic Trace Mineral Supplements Used in Animal Nutrition. *Animals*. juin 2021;11(6):1730.
51. Yu Y, Lu L, Wang RL, Xi L, Luo XG, Liu B. Effects of zinc source and phytate on zinc absorption by in situ ligated intestinal loops of broilers. *Poultry Science*. oct 2010;89(10):2157-65.
52. Wang G, Liu L, Wang Z, Pei X, Tao W, Xiao Z, et al. Comparison of Inorganic and Organically Bound Trace Minerals on Tissue Mineral Deposition and Fecal Excretion in Broiler Breeders. *Biological Trace Element Research*. mai 2019;189(1):224-32.
53. Allen LH. Advantages and limitations of iron amino acid chelates as iron fortificants. *Nutrition Reviews*. juill 2002;60(7 Pt 2):S18-21; discussion S45.
54. Bovell-Benjamin AC, Viteri FE, Allen LH. Iron absorption from ferrous bisglycinate and ferric trisglycinate in whole maize is regulated by iron status. *The American Journal of Clinical Nutrition*. juin 2000;71(6):1563-9.



55. Gandia, Bour, Maurette, Donazzolo, Duchène, Béjot, et al. A Bioavailability Study Comparing Two Oral Formulations Containing Zinc (Zn Bis-Glycinate vs. Zn Gluconate) After a Single Administration to Twelve Healthy Female Volunteers. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 1 juill 2007;77(4):243-8.
56. Milman N, Jønsson L, Dyre P, Pedersen PL, Larsen LG. Ferrous bisglycinate 25 mg iron is as effective as ferrous sulfate 50 mg iron in the prophylaxis of iron deficiency and anemia during pregnancy in a randomized trial. *Journal of Perinatal Medicine*. mars 2014;42(2):197-206.
57. Bagna R, Spada E, Mazzone R, Saracco P, Boetti T, Cester EA, et al. Efficacy of Supplementation with Iron Sulfate Compared to Iron Bisglycinate Chelate in Preterm Infants. *Current Pediatric Reviews*. 2018;14(2):123-9.
58. Dardelet O. Les métallothionéines: revue de la littérature. Université Grenoble Alpes; 1988.
59. Le Gall JY, Jouanolle AM, Mosser J, David V. Le métabolisme du fer chez l'homme. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 8 nov 2005;189:1635-47.
60. Berger MM, Roussel AM. Complémentation ou supplémentation en oligo-éléments : qui, pourquoi, comment ? *Nutrition Clinique et Métabolisme*. mai 2017;31(2):93-102.
61. Ménétrier J. La médecine fonctionnelle: les diathèses; symptômes, diagnostic et thérapeutique catalytique. Paris: Le François; 1958.
62. Ménétrier J. La Médecine des fonctions. Paris: Similia; 1974.
63. Picaud C. Oligo-éléments : excès, carences et conseil officinal = Trace elements : excesses, deficiencies and officinal advice. Université de Limoges; 2017.
64. Berger MM. Oligo-éléments : mythes et réalités. *Revue Médicale Suisse*. 26 janv 2011;279(3):230-230.
65. Zemrani B, E Bines J. Recent insights into trace element deficiencies: causes, recognition and correction. *Current opinion in gastroenterology*. mars 2020;36(2).
66. Blouin E. Conseiller les OE à l'officine. Paris: Elsevier Masson; 2018.
67. Callewaert B, Tumer Z. Maladie de Menkes [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/565?name=Maladie%20de%20Menkes&mode=name>
68. Mondesert E, Roubertie A, Girard M, Leboucq N, Baud C, Cuntz D, et al. Epilepsie réfractaire et hyperlactacidémie chez un nourrisson : la maladie de Menkès, un diagnostic à envisager. A propos d'un cas. *Annales de Biologie Clinique*. 1 juill 2020;78(4):441-5.
69. Trocello JM, Lerebours E, Poujois A, Bioulac-Sage P, Cacoub P. Anomalies du métabolisme du cuivre chez l'adulte. *Revue de Médecine Interne*. nov 2010;31(11):675-83.
70. Mondesert E, Roubertie A, Girard M, Leboucq N, Baud C, Cuntz D, et al. Menkes disease, a diagnosis to consider in case of severe epilepsy with hyperlactacidemia: a case report. *Annales de Biologie Clinique*. 1 juill 2020;78(4):441-5.
71. Maury A, Payen V, Toutain A, Guiraud P, Saliba E, Labarthe F. Maladie de Menkes néonatale : intérêts diagnostiques de la cuprémie et de l'examen microscopique des cheveux. *Archives de Pédiatrie*. 1 oct 2007;14(10):1216-8.

72. Larry E. J. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 15 mai 2024]. Carence en cuivre - Troubles nutritionnels. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-en-mineraux-et-intoxication-par-les-mineraux/carence-en-cuivre>
73. Dreno B. Orphanet. [cité 1 mai 2024]. Acrodermatite entéropathique avec déficience en zinc. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/37>
74. HAS. Avis de la Commission de la Transparence : Granions de zinc, solution buvable en ampoule - Acrodermatite [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16807\\_GRANIONS\\_DE\\_ZINC\\_EI\\_acrodermatite\\_Avis1\\_CT16807.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16807_GRANIONS_DE_ZINC_EI_acrodermatite_Avis1_CT16807.pdf)
75. Dupont P. Les oligo-éléments: équilibre vital. Diffusion traditionnelle; 2022. 272 p.
76. OMS. La population de la Région européenne de l'OMS est davantage exposée au risque de carence en iode en raison de l'évolution des régimes alimentaires [Internet]. [cité 30 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/europe/fr/news/item/28-06-2024-people-in-the-who-european-region-at-greater-risk-of-iodine-deficiency-due-to-changing-diets>
77. Mathieu S, Dorard G. Végétarisme, végétalisme, véganisme : aspects motivationnels et psychologiques associés à l'alimentation sélective. La Presse Médicale. 1 sept 2016;45(9):726-33.
78. Dauchet L, Jung YJ. Association entre régimes végétariens et pathologies chroniques : une approche épidémiologique. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 1 déc 2019;54(6):318-25.
79. Lecerf JM. Les régimes végétaliens en question. Études rurales. 1 déc 2022;(210):58-79.
80. Foster M, Chu A, Petocz P, Samman S. Effect of vegetarian diets on zinc status: a systematic review and meta-analysis of studies in humans. Journal of the Science of Food and Agriculture. 15 août 2013;93(10):2362-71.
81. OMS. Obésité et surpoids [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
82. De Flines J, Bruwier L, DeRoover A, Paquot N. Obésité et carences préopératoires. Nutrition Clinique et Métabolisme. 1 juin 2013;27(2):82-6.
83. Quilliot D, Brunaud L, Reibel N, Ziegler O, Barnoud D, Bouteloup C, et al. Prévention et traitement des carences en vitamines, minéraux et oligo-éléments après chirurgie de l'obésité. Nutrition Clinique et Métabolisme. janv 2010;24(1):10-5.
84. Lapillonne A, Becquet O. Recommandations pour les apports en fer pendant les six premiers mois de vie. Archives de Pédiatrie. mai 2017;24(5):5S40-4.
85. Bennett WE, Hendrix KS, Thompson-Fleming RT, Downs SM, Carroll AE. Early cow's milk introduction is associated with failed personal-social milestones after 1 year of age. European Journal of Pediatrics. 24 janv 2014;173(7):887-92.
86. Sacri AS, Bocquet A, Montalembert M de, Hercberg S, Gouya L, Blondel B, et al. Young children formula consumption and iron deficiency at 24 months in the general population: A national-level study. Clinical Nutrition. 1 janv 2021;40(1):166-73.
87. Maurage C. Fer et statut martial des adolescents. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. juin 1999;12(4):204-7.
88. Andersson M, Hurrell RF. Prévention de la carence en fer chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent. Annales Nestlé (Ed française). 2010;68(3):124-36.

89. Zimmermann MB. The role of iodine in human growth and development. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. août 2011;22(6):645-52.
90. OMS. Réduction du sodium [Internet]. [cité 4 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>
91. Revelo-Mejía IA, Hardisson A, Rubio C, Gutiérrez AJ, Paz S. Dental Fluorosis: the Risk of Misdiagnosis. *Biological Trace Element Research*. mai 2021;199(5):1762-70.
92. Afssaps. Utilisation du fluor dans la prévention de la carie dentaire avant l'âge de 18 ans [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/11/7db1d82db7f5636b56170f59e844dd3a.pdf>
93. Carducci B, C Keats E. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane library*. 16 mars 2021;
94. Beucher G, Grossetti E, Simonet T, Leporrier M, Dreyfus M. Anémie par carence martiale et grossesse. Prévention et traitement. *La Revue Sage-Femme*. sept 2011;10(4):152-67.
95. HAS. Haute Autorité de Santé. [cité 15 mai 2024]. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_546549/fr/strategie-de-prise-en-charge-en-cas-de-denutrition-proteino-energetique-chez-la-personne-agee](https://www.has-sante.fr/jcms/c_546549/fr/strategie-de-prise-en-charge-en-cas-de-denutrition-proteino-energetique-chez-la-personne-agee)
96. Yagi T, Asakawa A, Ueda H, Ikeda S, Miyawaki S, Inui A. The Role of Zinc in the Treatment of Taste Disorders. *Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture*. 1 févr 2013;5(1):44-51.
97. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *International Journal of Endocrinology*. 2017;2017:1-9.
98. Mangione S. La supplémentation en oligoéléments chez le sujet âgé en fonction des apports et du statut. [Grenoble]: Université de Grenoble Alpes; 2000.
99. Complémentation nutritionnelle orale (CNO) [Internet]. [cité 15 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/pharmacien/exercice-professionnel/delivrance-produits-sante/regles-delivrance-prise-charge/delivrance-cno>
100. Nestle Nutrition Institute. Guide pratique pour la détection et la prise en charge de la dénutrition chez la personne âgée [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.mna-elderly.com/sites/default/files/2021-10/mna-guide-french.pdf>
101. Bigard X, Guezennec CY. *Nutrition du sportif*. Paris: Elsevier Health Sciences; 2017. 302 p.
102. Péré A, Rivière D, Harant I, Garrigues M. Sport et carence en fer. *Science & Sports*. mars 1991;6(1):1-14.
103. Accominotti M, Dutey P, Lahet C, Vallon J. Évolution des taux de sélénium et de glutathion peroxydase sanguins de sportifs de haut niveau. *Science & Sports*. sept 1991;6(3):165-72.
104. Cano-Sancho G, Rovira J, Perelló G, Martorell I, Tous N, Nadal M, et al. Extensive Literature Search on the bioavailability of selected trace elements in animal nutrition: Incompatibilities and interactions. *EFSA Supporting Publications*. 2014;11(3):565E.
105. Girard J, Galinier A, Caspar-Bauguil S. Interactions médicamenteuses avec le métabolisme des micronutriments. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 1 oct 2022;57(5):305-14.

106. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Important drug-micronutrient interactions: A selection for clinical practice. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2020;60(2):257-75.
107. Prescott JD, Drake VJ, Stevens JF. Medications and Micronutrients: Identifying Clinically Relevant Interactions and Addressing Nutritional Needs. *The Journal of Pharmacy Technology : jPT : Official Publication of the Association of Pharmacy Technicians*. oct 2018;34(5):216-30.
108. You K. L'amaigrissement d'origine iatrogène et conseils à l'officine. Université de Lorraine; 2014.
109. Samaras D, Genton-Graf L, Pichard C, Samaras N, Lang PO. Statut en vitamines et en oligo-éléments : impact des médicaments. *Revue Médicale Suisse*. 6 juin 2012;344(22):1229-36.
110. Vadhanavikit S, Ganther HE. Selenium deficiency and decreased Coenzyme Q levels. *Molecular Aspects of Medicine*. janv 1994;15:s103-7.
111. Arnaud J, Akbaraly TN, Hininger-Favier I, Berr C, Roussel AM. Fibrates but not statins increase plasma selenium in dyslipidemic aged patients – The EVA study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. janv 2009;23(1):21-8.
112. Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Neffati F, Douki W, Gaha L, Najjar MF. Étude d'un marqueur du stress oxydant chez les fumeurs : le malondialdéhyde. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 1 août 2012;27(4):153-8.
113. Sergeant O, Griffon B, Cillard P, Cillard J. Alcool et stress oxydatif. *Pathologie Biologie*. 22 oct 2001;49:689-95.
114. Brigo B. La logique des oligoéléments. Questions-Réponses. Propriétés et applications thérapeutiques. Schémas de synthèse. Sainte-Foy-dès-Lyon: Editions Boiron; 1992. 407 p.
115. Laboratoire Giphar. L'oligothérapie [Internet]. [cité 4 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.giphar.fr/nos-conseils/nutrition/vitamines-et-oligo-elements/loligotherapie>
116. Dupont P. Utilisation pratique des compléments alimentaires: Vitamines et Oligoéléments. Diffusion Rosicrucienne; 2004. 218 p.
117. Article L5111-1. Code de la santé publique. 25 Mars 2022.
118. VIDAL [Internet]. [cité 4 juin 2024]. RUBOZINC. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/rubozinc-8963.html>
119. VIDAL [Internet]. [cité 4 juin 2024]. LITHIODERM. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/lithioderm-23001.html>
120. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Compléments alimentaires [Internet]. [cité 4 juin 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires>
121. Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires. *Journal Officiel de la République Française*. 2006. n°123.
122. Laboratoire Granions. Qui sommes-nous? [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.granions.fr/laboratoire/qui-sommes-nous>
123. Laboratoire Granions. L'oligothérapie pour la vie [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.theragora.fr/communiques/0319-LES%20GRANIONS.pdf>

124. Laboratoire Nutergia. Précurseur de la micronutrition [Internet]. [cité 21 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/le-laboratoire/qui-sommes-nous>

# Table des illustrations

Figure 1 : Tableau périodique des éléments (6) .....	17
Figure 2 : Structure de la L-triiodothyronine (T3) (14) .....	22
Figure 3 : Structure de la L-thyroxine (T4) (14) .....	22
Figure 4 : Protéines à doigts de zinc (17) .....	23
Figure 5 : Centre actif de la superoxyde dismutase (Cu/Zn-SOD) (21) .....	24
Figure 6 : Systèmes enzymatiques antioxydants oligo-éléments dépendants (22).....	24
Figure 7 : Balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants (24) .....	25
Figure 8 : Structure chimique de la vitamine B12 (7) .....	26
Figure 9 : Structure d'une molécule d'hème (26).....	29
Figure 10 : Régulation de la glycémie : actions du chrome, de la chromoduline et de l'insuline (31) .....	31
Figure 11 : Compétition entre le lithium et le sodium dans le tube collecteur (37) .....	33
Figure 12 : Schéma simplifié d'absorption du fer au niveau de l'intestin (42).....	35
Figure 13 : Schéma d'une métallothionéine piégeant du cadmium (38) .....	40
Figure 14 : Métabolisme intracellulaire du cuivre (71).....	55
Figure 15 : Dysmorphie craniofaciale et aspect remarquable des cheveux chez un nouveau-né atteint d'une forme sévère de maladie de Menkès (72) .....	56
Figure 16 : Pili torti observé en microscopie optique sur les cheveux d'un nouveau-né atteint d'une forme sévère de maladie de Menkès (72).....	56
Figure 17 : Acrodermatite entérohépatique avec dermatite périanale et périnéale (74).....	57
Figure 18 : Dermatite psoriasiforme faciale et alopecie chez un enfant atteint d'acrodermatite entérohépatique (74) .....	57
Figure 19 : Arbre décisionnel pour l'interprétation du MNA (100) .....	73
Figure 20 : La voie métabolique de l'HMG-CoA réductase (112) .....	82
Figure 21 : Evolution de la sélénémie plasmatique avec ou sans statines au cours du temps (68) .....	83
Figure 22 : Evolution du taux de coenzyme Q10 avec ou sans sélénium dans différents organes (68) ....	83
Figure 23 : Dommages oxydatifs induits par le métabolisme de l'éthanol (113) .....	86
Figure 24 : Synthèse des origines possibles de déficits en oligoéléments (60) .....	87
Figure 25 : Corrélation entre l'activité biologique d'un oligoélément et sa concentration (114) .....	88

# Table des tableaux

Tableau 1 : Principales fonctions des oligo-éléments essentiels (10).....	20
Tableau 2 : Répartition des différentes formes du fer dans l'organisme humain (11) .....	29
Tableau 3 : Formes inorganiques d'oligoéléments .....	37
Tableau 4 : Terminologie des références nutritionnelles selon les pays (61) .....	43
Tableau 5 : Principales sources alimentaires d'oligoéléments essentiels (62) .....	45
Tableau 6 : Synthèse des caractéristiques des quatre diathèses de J. Ménétrier et du syndrome de désadaptation (63).....	53
Tableau 7 : Synthèse des situations à de risque de dénutrition chez les personnes âgées (96) .....	69
Tableau 8 : Supplémentation en oligoéléments chez les personnes âgées .....	71
Tableau 9 : Critères diagnostiques de dénutrition (100) .....	72
Tableau 10 : Composition en oligoéléments des CNO de la gamme Clinutren® .....	74
Tableau 11 : Composition en oligoéléments des CNO de la gamme Delical® .....	75
Tableau 12 : Composition en oligoéléments des CNO de la gamme Fresubin® .....	76
Tableau 13 : Synthèse des principaux composés inhibiteurs et potentialisateurs de l'absorption des oligoéléments .....	84
Tableau 14 : Doses employées et indications de la complémentation et de la supplémentation en oligoéléments .....	89
Tableau 15 : Un étiquetage complet (125).....	95
Tableau 16 : Composition et allégations (125) .....	95
Tableau 17 : Spécialités pharmaceutiques de la gamme Oligostim® sous forme de comprimé sublingual .....	97
Tableau 18 : Spécialités pharmaceutiques de la gamme Granions® Oligothérapie sous forme d'ampoule .....	98
Tableau 19 : Compléments alimentaires de la gamme Granions® Les essentiels sous forme d'ampoule ..	98
Tableau 20 : Compléments alimentaires de la gamme Phytominéraux de Nutergia® sous forme de solution buvable.....	101
Tableau 21 : Compléments alimentaires de la gamme Oligomax de Nutergia® sous forme de solution buvable.....	101
Tableau 22 : Spécialités pharmaceutiques Oligosol® du laboratoire français Labcatal® sous forme d'ampoule ou de solution buvable .....	103
Tableau 23 : Divers médicaments et compléments alimentaires riches en oligoéléments .....	105
Tableau 24: Compléments alimentaires agissant contre les états de fatigue physique et/ou intellectuelle .....	108
Tableau 25: Compléments alimentaires pour renforcer les articulations et les os .....	110

Tableau 26: Compléments alimentaires pour renforcer les cheveux et les ongles et favoriser leur repousse .....	113
Tableau 27: Compléments alimentaires en amont et pendant la grossesse .....	115



## Annexes

Annexe 1 : Tableau synthétique des références nutritionnelles (en mg par jour) pour le fer. (44)

	Fer (mg/jour)		
Groupes de population	BNM	RNP	AS
0-6 mois			0,3
6-12 mois	8	11	
1-2 ans	4	5	
3-6 ans	3	4	
7-11 ans	5	6	
Adolescents de 12 à 17 ans	8	11	
Adolescentes de 12 à 17 ans non menstruées ou dont les pertes menstruelles sont faibles à modérées	7	11	
Adolescentes de 12 à 17 ans dont les pertes menstruelles sont élevées	7	13	
Hommes ≥ 18 ans	6	11	
Femmes ≥ 18 ans dont les pertes menstruelles sont faibles à modérées	7	11	
Femmes ≥ 18 ans dont les pertes menstruelles sont élevées	7	16	
Femmes enceintes et allaitantes	7	16	
Femmes ménopausées	6	11	

Annexe 2 : Tableau synthétique des références nutritionnelles (en mg par jour) pour le zinc. (44)

		Zinc (mg/jour)			
Groupes de population	Niveaux d'apports en phytates (mg/jour)	BNM	RNP	AS	LSS
0-6 mois			2,0	2	
6-12 mois			2,9	2,9	
1-3 ans		3,6	4,3		7
4-6 ans		4,6	5,5		10
7-10 ans		6,2	7,4		13
11-14 ans		8,8	10,7		18
15-17 ans (garçons)		11,8	14,2		22
15-17 ans (filles)		9,9	11,9		22
Hommes ≥ 18 ans	300	7,5	9,4		25
	600	9,3	11,7		
	900	11,0	14,0		
Femmes ≥ 18 ans	300	6,2	7,5		25
	600	7,6	9,3		
	900	8,9	11,0		
Femmes enceintes	300		9,1		25
	600		10,9		
	900		12,6		
Femmes allaitantes	300		10,4		25
	600		12,2		
	900		13,9		

Annexe 3 : Tableau synthétique des références nutritionnelles (en mg par jour) pour les minéraux : cuivre, iode, sélénium, molybdène et fluor. (44)

Groupes de population	Cuivre (mg/jour)		Iode (µg/jour)		Sélénium (µg/jour)		Molybdène (µg/jour)		Fluor (1) (mg/jour)	
	AS	LSS	AS	LSS	AS	LSS	AS	LSS	AS	LSS
0-6 mois	0,3		90		12,5		2		0,08	
7-12 mois	0,5		70		15		30		0,4	
1-3 ans	0,8	1	90	200	15	60	35	100	0,6	1,5
4-6 ans	1,0	2	90	250	20	90	65	200	1,0	2,5
7-10 ans	1,2	3	90	300	35	130	75	250	1,5	5
11-14 ans	1,3	4	120	450	55	200	80	400	2,2	5
15-17 ans (garçons)	1,5	4	130	500	70	250	80	500	3,2	7
15-17 ans (filles)	1,1	4	130	500	70	250	80	500	2,8	7
Hommes ≥ 18 ans	1,9	5	150	600	70	300	95	600	3,4	7
Femmes ≥ 18 ans	1,5	5	150	600	70	300	95	600	2,9	7
Femmes enceintes	1,7		200	600	70	300	95	600	2,9	7
Femmes allaitantes	1,7		200	600	85	300	95	600	2,9	7

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

# Annexe 4 : Questionnaire du MNA permettant de définir un score évaluant l'état nutritionnel d'un individu. (100)



## Evaluation de l'état nutritionnel Mini Nutritional Assessment MNA™

Nom:	Prénom:	Sexe:	Date:
Age:	Poids, kg:	Taille en cm:	Hauteur du genou, cm:

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie. Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

Dépistage	
<b>A</b> Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition? 0 = anorexie sévère 1 = anorexie modérée 2 = pas d'anorexie	<input type="checkbox"/>
<b>B</b> Perte récente de poids (<3 mois) 0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids	<input type="checkbox"/>
<b>C</b> Motricité 0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile	<input type="checkbox"/>
<b>D</b> Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois? 0 = oui 2 = non	<input type="checkbox"/>
<b>E</b> Problèmes neuropsychologiques 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence ou dépression modérée 2 = pas de problème psychologique	<input type="checkbox"/>
<b>F</b> Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille) <sup>2</sup> en kg/m <sup>2</sup> ) 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	<input type="checkbox"/>
Score de dépistage (sous-total max. 14 points) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
12 points ou plus normal pas besoin de continuer l'évaluation	
11 points ou moins possibilité de malnutrition – continuez l'évaluation	

Evaluation globale	
<b>G</b> Le patient vit-il de façon indépendante à domicile? 0 = non 1 = oui	<input type="checkbox"/>
<b>H</b> Prend plus de 3 médicaments 0 = oui 1 = non	<input type="checkbox"/>
<b>I</b> Escarres ou plaies cutanées? 0 = oui 1 = non	<input type="checkbox"/>

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006;10:456-465.  
Rubenstein LZ, Harker JO, Sako A, Gulgoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practices: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Gerontol 2001;56A-M366-377.  
Gulgoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006;10:466-487.

© Nestlé, 1994, Revsion 2006. N67200 12/99 10M  
For more information : [www.mna-elderly.com](http://www.mna-elderly.com)

<b>J</b> Combien de véritables repas le patient prend-il par jour? 0 = 1 repas 1 = 2 repas 2 = 3 repas	<input type="checkbox"/>
<b>K</b> Consomme-t-il? • Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> • Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> • Chaque jour de la viande, du poisson ou de la volaille oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> 0,0 = si 0 ou 1 oui 0,5 = si 2 oui 1,0 = si 3 oui	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>L</b> Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes? 0 = non 1 = oui	<input type="checkbox"/>
<b>M</b> Combien de verres de boissons consomme-t-il par jour? (eau, jus, café, thé, lait, vin, bière...) 0,0 = moins de 3 verres 0,5 = de 3 à 5 verres 1,0 = plus de 5 verres	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>N</b> Manière de se nourrir 0 = nécessite une assistance 1 = se nourrit seul avec difficulté 2 = se nourrit seul sans difficulté	<input type="checkbox"/>
<b>O</b> Le patient se considère-t-il bien nourri? (problèmes nutritionnels) 0 = malnutrition sévère 1 = ne sait pas ou malnutrition modérée 2 = pas de problème de nutrition	<input type="checkbox"/>
<b>P</b> Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge? 0,0 = moins bonne 0,5 = ne sait pas 1,0 = aussi bonne 2,0 = meilleure	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Q</b> Circonférence brachiale (CB en cm) 0,0 = CB < 21 0,5 = CB ≤ 21 ≤ 22 1,0 = CB > 22	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>R</b> Circonférence du mollet (CM en cm) 0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31	<input type="checkbox"/>
Evaluation globale (max. 16 points) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Score de dépistage <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Score total (max. 30 points) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

### Appréciation de l'état nutritionnel

de 17 à 23,5 points	risque de malnutrition	<input type="checkbox"/>
moins de 17 points	mauvais état nutritionnel	<input type="checkbox"/>

## MACQUERON Diane

### La complémentation en oligoéléments à l'officine et le rôle du pharmacien dans l'oligothérapie.

#### RÉSUMÉ

Les oligoéléments sont des minéraux présents en très faible concentration dans le corps humain et indispensables au bon fonctionnement de ce dernier. L'alimentation représente la principale source d'apport en oligoéléments et suffit, en théorie, à elle seule pour couvrir les apports nutritionnels recommandés. De récentes études montrent pourtant des déficits en ces minéraux, qui tendent à s'aggraver, dans plusieurs groupes de la population générale. D'origines diverses et variées, de nombreux facteurs, individuels et environnementaux sont impliqués dans ces déficits. De là est née l'oligothérapie, thérapeutique consistant à administrer dans l'organisme des oligoéléments, généralement à faibles doses, pour améliorer l'état de santé général d'un patient. L'oligothérapie nutritionnelle corrige les déficits en oligoéléments à l'aide de doses de l'ordre du milligramme, proches de celles contenues dans les nutriments. A l'officine, le marché des compléments alimentaires, riches en ces précieux minéraux, est en pleine expansion et suscite l'intérêt des consommateurs et des professionnels de santé. En quoi l'expertise du pharmacien dans ce domaine présente-t-elle un intérêt pour le patient ? Les recherches bibliographiques, étendues des débuts de l'oligothérapie (fin XIXème – début XXème siècle) à aujourd'hui, montrent d'importantes variations d'absorption, de biodisponibilité et de tolérance entre deux compléments, pour un même oligoélément, justifiant des différences d'efficacité. Ainsi, seul un professionnel formé se trouve en mesure de formuler un conseil en oligothérapie qui soit adapté aux besoins spécifiques du patient. Selon les différentes fonctions de l'oligothérapie, le rôle du pharmacien d'officine s'inscrit alors dans une démarche préventive et/ou curative. A partir d'un échantillon de compléments alimentaires et médicaments disponibles en pharmacie, une synthèse est présentée sous forme de tableaux pouvant servir d'outil à l'usage des oligoéléments.

**Mots-clés :** oligothérapie, oligoéléments, éléments traces, minéraux, officine, complément alimentaire, nutrition, biodisponibilité, déficits.

### Trace elements supplementation in pharmacies and the role of the pharmacist in oligotherapy.

#### ABSTRACT

Trace elements are minerals present in very low concentrations in the human body. They are essential for its proper functioning. Food is the main source of trace element intake and, in theory, is sufficient on its own to cover the recommended nutritional intake. However recent studies have revealed an increase in deficiencies in several population groups. Both individual and environmental factors are implicated in these deficiencies. This has led to the development of oligotherapy, which involves administering low dose of trace elements to the body in order to improve the patient's state of health. Nutritional oligotherapy uses doses in the milligram range, close to those contained in nutrients. In pharmacies, the market for food-supplements rich in these precious minerals is booming, attracting both consumers and healthcare professionals. How could pharmacists' expertise in this field benefit patients? Extensive bibliographical research, from the beginnings of trace element therapy (late 19th - early 20th century) to the present day, show major variations in absorption, bioavailability and tolerance between two supplements, for the same trace element, leading to the definition of efficiency criteria. Therefore, only a qualified professional can provide tailored advice to the patient's specific needs. The pharmacist's advice may be preventive and/or curative, depending on oligotherapy's functions. Based on sample of food-supplements and medicines available in pharmacies, a review is presented in the form of tables that can be useful tools for the pharmacist.

**Keywords :** trace elements, therapy, minerals, pharmacy, dietary supplements, nutrition, bioavailability, deficiencies.