

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2014

THESES 2014 TOU3 2022

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Lucie BURDIN**

**OLIGOTHERAPIE ET PERSONNE AGEE :  
INTERET DU CHROME, DU SELENIUM, DU ZINC  
ET DU CUIVRE ?**

Le 18 Avril 2014

Directeur de thèse : Docteur Anne-Cécile Le Lamer

**JURY**

**Président : Professeur Claude Philibert**  
**1<sup>er</sup> assesseur : Docteur Anne-Cécile Le Lamer**  
**2<sup>ème</sup> assesseur : Docteur Isabelle Caballero-Delage**

# Remerciements

**À notre Président de jury,**

**Madame le Professeur Claude Philibert,**

Maître des conférences des universités

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail.

Je souhaite vous remercier plus solennellement pour tous les enseignements que vous nous avez dispensés durant l'ensemble de mon cursus universitaire.

Je vous adresse mes remerciements respectueux et ma profonde reconnaissance.

**A notre directeur de thèse,**

Madame le Docteur Anne-Cécile Le Lamer,

Maître de conférences des universités,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger et de mener à bien cette thèse.

Merci pour votre disponibilité, votre confiance, mais également pour m'avoir orienté dans ce travail avec vos conseils avisés.

J'ai pu apprécier tout au long de mes études la qualité de vos enseignements, la manière dont vous les transmettez et votre gentillesse.

Je vous remercie pour votre présence au sein de ce jury de thèse.

**A Madame le Docteur Caballero-Delage Isabelle,**

Docteur en Pharmacie

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté votre présence dans ce jury et je suis fière de vous avoir à mes côtés aujourd'hui.

Je vous remercie également de m'avoir accueilli dans votre officine lors de mon stage de 6<sup>ème</sup> année et de votre confiance accordée à mon égard.

Merci pour vos méthodes de travail, du partage de vos connaissances, de vos conseils et surtout de votre sympathie et de votre bonne humeur. C'est un régal de travailler à vos côtés :)

À mes parents, que j'aime tant. Ce travail est avant tout le vôtre. Merci pour votre confiance, votre soutien, votre amour tout au long de ces études. Merci de m'avoir donné vos valeurs de travail, mais aussi humaines. Merci maman pour tes petits tupperwares du dimanche soir et Merci papa pour tes conseils. Si j'en suis arrivée jusque-là, c'est grâce à vous.

À ma sœur, Marine, ma petite sœur, que cette complicité ne s'estompe jamais. Ces souvenirs d'enfance, ces années colocs (descend la poubelle!!)... nous ont permis de créer des liens de plus en plus forts. Je suis fière de toi, reste toujours ma sœur d'amour car j'aimerai toujours t'embêter !

À Térík, le meilleur des bofs, merci pour ta générosité, tes projets toujours extraordinaires et surtout pour t'occuper de ma sœurette !!

À mes grands-parents, Mamie ninou et papou, mamie et papi, pour votre présence tout au long de ma vie, votre amour et votre fierté.

Merci à Mamie et Papi, pour votre générosité et vos petites attentions qui font toujours plaisir.

Merci à Mamie ninou et Papou, pour les goûters au CRUNCH, pour m'avoir accueilli durant mes stages tout au long de mes études et pour votre sagesse apaisante.

À mon oncle, Pierre, pour m'avoir transmis l'envie de faire ce métier, pour m'avoir formé dès le début. Je ne serais jamais championne olympique comme toi, mais pharmacienne ce n'est pas si mal !! Merci de nous avoir donné le goût de la compétition avec les épreuves à la métairie neuve, et pour ces souvenirs d'enfance.

À ma cousine, Camille, malgré la distance, nos souvenirs d'enfance nous ont permis de rester proches et j'en suis ravie. Je suis toujours épatée par tes motivations. Merci pour ta bonne humeur permanente.

Au petit dernier, Tiago, grâce à toi, la lignée des BURDIN va perdurer encore un peu ! Garde ta gentillesse et ta spontanéité.

À la famille Pellausy, à mes cousins Simon et Étienne, je vous souhaite de trouver votre voix et d'être heureux dans vos vies. C'est toujours un plaisir de vous voir.

À Tatie et tonton, Tatie Josette, ma nounou adorée ! Tonton bon courage pour la lecture de ce travail ! Je vous remercie pour votre présence et votre force de caractère.

À la famille Fouard, pour tous ces souvenirs de vacances et de rando (souvent galère!!, hein Arièle ?!), merci pierrot pour ton aide dans l'herbier de 2ème année ; Baptiste et Perrine, je vous souhaite de trouver votre voix et de vous régaler dans votre vie future.

À Patrick et Roseline, à la famille CAZES et CENTOMO, pour m'avoir rapidement accepté au sein de la famille.

À mes amis du pays catalan, on peut dire mes « vieux » amis maintenant ; le temps passe, nous avons pris des chemins différents mais notre belle amitié reste toujours intacte :

À ma va, trop de choses à dire dans un si petit paragraphe : nos années lycées, nos années fac, la vie active... Malgré la distance, nous nous sommes soutenues et jamais oubliées. On a réussi à aller au bout de nos projets!!! Merci pour tes aprem piscine, les soirées improvisées, pour les matchs de l'USAP un peu partout en France, les nombreux papotages à refaire le monde. Je suis vraiment très touchée que tu sois là aujourd'hui...

À jean rawww, pour rendre heureuse ma copine !!

À Sarouch, pour ton accueil toujours au top dans tes nombreux apparts, pour nous avoir conduit maintes fois (merci la KA !) lors de ses nombreuses soirées, pour tes petites attentions. C'est toujours un plaisir de te voir, en compagnie de Beubeu et de Ugo chéri !!

À Marion, ma sexy bitch, pour tous ces souvenirs d'été et d'hiver, ces moments de rires et de pleurs, ces nombreuses danses créées dans ta voiture, ces soirées inoubliables... J'aimerais que ces petits moments recommencent, en espérant te revoir vite.

À Jean-Luc, mon best friend, merci pour ta fidèle amitié, pour ta présence indéniable, pour ces discussions sur ton canap devant ta TELE !!, pour tes blagues qui me font toujours rire, pour ta bêtise, pour être toi. Heureuse de t'avoir retrouvé le temps de quelques jours dans ton nouveau chez toi, on se revoit vite !!

À Charley, pour être unique, pour ta sympathie, ton humour et tes bêtises qui me font mourir de rire, pour ta présence, ta gentillesse et ta tendresse ! Dommage que tu ne sois pas là pour me préparer une fideua (nu sous ton tablier) ou me faire un PICTURE 66 !!

À Matthieu la paille, pour m'avoir donné ce doux surnom de « la burde », repris par tant d'autres au cours de ces années.

À Julien et Florent, pour tous ces bons moments.

À Dorine, merci pour ta fidélité durant ces longues longues années d'amitié (euh, bientôt 20 ans non??!!), que cela dure encore 20 ans de plus !! C'est toujours un plaisir de passer ces moments avec toi autour d'une tasse de thé ou d'un verre de vin rouge !

À Joanna, rencontrée au cours de la première année, grâce à toi j'ai pu découvrir l'esprit fac, je suis heureuse que tout marche pour toi et vivement le jour j. Je serais heureuse d'être à tes côtés ce jour là.

À Marie et Guillaume, pour votre accueil toujours au top et vos bons petits plats. On l'a fait ce soir cette soirée ??????!!!!!!

À Sophie, une belle rencontre, merci pour ta joie de vivre et ta gentillesse.

À Marine et Alexandre, pour m'avoir accepté rapidement et pour tous ces petits repas à 4 qui me régalerent !! à quand le prochain ?!!

Mes plus gros remerciements vont vers vous, mes Fuckettes et mes Bozos, rencontrés tout au long de ces 7 années Pharma, sans qui ces dures (ou pas) années de fac n'auraient pas été les mêmes ! Que cette complicité perdure encore pour longtemps !!

À ma chou, ma Clinette, une de mes plus belles rencontres, ma copine de soirée ou plutôt de lendemain de soirée ;) . Merci pour ton soutien pendant l'élaboration de cette thèse (je ne compte même plus le nombre d'appels!! bientôt à ton tour), pour ta force de caractère, pour ta joie de vivre, pour ton écoute attentive (toute le monde pourra le confirmer, tu aurais dû faire psychologue!!) mais aussi pour tes folies.

Je ne vois plus ma vie sans toi <3 J'espère pouvoir être autant présente pour toi que tu l'es pour moi.

À Lolo, mon acolyte sportive, mon acolyte de révision, mon acolyte de métro et de covoiturage, mon acolyte de papotage,... (mon acolyte un peu dans tout!!). mon acolyte lors de ce voyage inoubliable au bout du monde !! Difficile de résumer tous ces bons moments avec toi, merci pour ta présence, ton réconfort, ta spontanéité (Lolooo !!!). Encore de jolis souvenirs ensemble ces derniers temps, tu as l'air heureuse à la RUN, je suis contente alors mais rentre vite quand même !!

À Floflo, Des cours de physique à Sciences Plus (où je ne te parlais pas!!), nous nous sommes bien rattrapées depuis !! Merci pour ton soutien sans failles pendant ce travail mais aussi pendant toute la durée de nos études (on oublie la 3ème année!!). Merci pour tous ces souvenirs d'ici et d'ailleurs, tes conseils avisés et pour ta folie communicante !

À Antho, on va attendre encore un peu pour l'achat du yatch non ?!!!

À Boubi ou boubou, notre MAKINA, pour ta sagesse, ton optimiste dans tous les moments, pour ta bonne humeur apaisante, encore de bons souvenirs ensemble à la réunion dont ce rappel de 55m (je le marque comme ça on n'oubliera pas!!!!) et promis je viens te voir à BDX !!

À Hélo, dj fougou, pour tes histoires toujours extraordinaires, de la passionn à la fusionn, pour être présente dans les meilleurs moments, prends soin de toi ma belle !

À Auré, ma pioup, ma blondie, révélation lors de notre premier et dernier CRIT !!! une de tes plus belles qualités est que l'on peut toujours compter sur toi ! Merci pour ta pure folie et pour ta présence lors de ces années (merci l'hôpital des enfants;))

À Ade, pour ta bonne humeur permanente et tes petits appels qui font toujours chaud au cœur. Bientôt la fin pour toi aussi !!

À Sissou, merci pour ton sourire et ta présence aux soirées (euhh enfin quand tu ne dormais pas sur les canaps ;) )

À kitou et charlotte, les dernières arrivées et pas des moindres !!! De sacrés phénomènes, attachantes.

Merci aux chansons : Aicha, I got a feeling, ti amo,... !!

À Jéjé, merci pour ta fidèle amitié, pour tes valeurs, pour tes petites blagounettes qui me font toujours rire, pour avoir le cul bordé de nouilles dans tous les domaines et pour nous avoir organisé la plupart des soirées bien sales ! « c'est un truc de titan !! »

À Toto, c'est mon « petit plaisir » d'écrire ces quelques mots : coucou petite perruche, merci de ta présence de la 1ère année (il y a un mec, il s'appelle on et il a un phare, c'est le pharaon....) à la dernière (jo l'amoureux) et pour ta double personnalité (merci playa). Je te kiffe le gadjo !

À Bubuf, mon frère du pays, allez l'usap !! tu m'as devancé de peu ! Toujours attentionné, je te souhaite le meilleur dans tous les domaines.

À Dudu, le premier des papas et le sage du groupe, merci pour ta générosité, ta bienveillance et tes attentions qui font toujours plaisir.

À Mathieu, toujours partant, toujours présent, une sacrée personnalité attachante, vive les kinois et les kiens !!

À Doudou, une vieille morue à Paris je ne sais pas ce que ça va donner !! bonne chance et surtout garde ton humour décalé. Le bisou à soso !

À mes amis de la série C, sans qui ces longues heures de tp et de lendemain de soirée n'auraient pas été les mêmes, vive les tequila paf !

À mon premier bibi, jb, merci pour la vaisselle !!

À ma meilleure amie de la série, Marion « tu as vu, jb, il est trop mignon ce bb erlenmeyer!!!! »

À ma deuxième bibi, Ariane, pour m'avoir supporté pendant tous ces tps, j'espère te voir plus souvent maintenant que tu es sur bordeaux !!

Aux anciens, pour nous avoir fait découvrir l'esprit pharma et pour être nos modèles...ou pas !

À Grego, tu seras toujours le bienvenue chez nous !!

À Eno et Laura (et à Malo), merci pour votre hospitalité basque.

À Body (vigouleeetttt), Jb Heuillet, Catalan, Ruf (champagne en féria?!), Alex Duarte pour tous ces souvenirs.

À la Pharmacie de la Commanderie,

À Priscille (ou Priscilliaa pour certaines!!), merci de m'avoir accepté à tes côtés, de m'avoir fait confiance rapidement, je suis contente que l'on reste en contact et surtout que tu sois présente aujourd'hui.

À Muriel, merci pour votre confiance et du partage de vos connaissances.

À mon chéri, Jeff, difficile d'écrire ces mots mais un seul mot me vient MERCI.

Merci pour ton soutien et pour ton aide précieuse durant la réalisation de ce travail (surtout à la fin!!), de m'avoir supporté et de me supporter encore !!

Merci pour ton amour, ta tendresse, pour cette complicité unique que nous avons créée. Sache que je suis fière de tout ce que tu entreprends. Que ces belles années ensemble ne soient que le commencement d'un futur grandissant. Je t'aime.

Je vous remercie du fond du cœur pour avoir contribué, chacun à votre façon, à l'aboutissement de ces 7 années d'études...

# Sommaire

Liste des abréviations.....	6
Table des illustrations.....	7
Introduction.....	11
<b>I. Généralités sur les oligo-éléments.....</b>	<b>13</b>
I.1 Définition .....	13
I.2 Apports nutritionnels conseillés en minéraux et en oligo-éléments.....	15
I.3 Différentes approches de l'oligothérapie.....	15
I.3.1 L'oligothérapie catalytique.....	16
I.3.2 L'oligothérapie« nutritionnelle ».....	19
I.3.3 L'oligothérapie« pharmacologique ».....	19
I.4 Carence et surdosage en oligo-éléments.....	20
I.5 Mode d'action des oligo-éléments.....	21
I.5.1 Action enzymatique.....	21
I.5.2 Action hormonale.....	22
I.5.3 Action sur les canaux ioniques.....	22
I.5.4 Défense de l'organisme.....	23
I.6 Métabolisme des oligo-éléments.....	23
I.6.1 L'absorption.....	23
I.6.2 Le transport sanguin.....	23
I.6.3 Le stockage.....	24
I.6.4 L'utilisation tissulaire.....	24
I.6.5 L'excrétion.....	24
<b>II. Troubles du vieillissement à l'origine des carences en oligo-éléments.....</b>	<b>25</b>
II.1 Facteurs responsables du vieillissement.....	25

II.1.1	La théorie radicalaire.....	25
II.1.2	La théorie immunologique.....	26
II.2	Modifications physiologiques et métaboliques au cours du vieillissement.....	26
II.2.1	Modifications physiologiques.....	27
a)	Modifications buccales.....	27
b)	Altérations sensorielles.....	27
c)	Altérations des capacités digestives.....	27
d)	Prise de médicaments.....	27
e)	Dysrégulation de l'appétit.....	28
II.2.2	Modifications métaboliques.....	28
a)	Les problèmes hydriques.....	28
b)	Métabolisme des glucides.....	28
c)	Métabolisme des protéines.....	28
<b>III.</b>	<b>La supplémentation en oligo-éléments chez la personne âgée.....</b>	<b>30</b>
III.1	Apports nutritionnels conseillés en oligo-éléments chez la personne âgée.....	30
III.2	Le chrome.....	32
III.2.1	Source, besoins et apports alimentaires.....	32
III.2.2	Métabolisme.....	33
III.2.3	Propriétés chimiques du chrome.....	33
a)	Sur le métabolisme des glucides.....	33
b)	Sur le métabolisme des lipides.....	36
c)	Chrome et stress oxydant.....	36
III.2.4	L'effet d'une supplémentation en chrome.....	36
a)	La supplémentation en chrome chez le sujet âgé.....	38
b)	La supplémentation en chrome chez le sujet obèse ou en surpoids, atteint d'un syndrome métabolique et diabétique de type 2.....	40

III.3 Le sélénium.....	47
III.3.1 Source, besoins et apports alimentaires.....	47
III.3.2 Métabolisme.....	48
III.3.3 Rôle biologique du sélénium.....	50
a) Rôle anti-oxydant.....	52
b) Rôle immunomodulateur.....	53
c) Rôle dans le fonctionnement de la thyroïde.....	53
d) Rôle de détoxification des métaux lourds.....	53
III.3.4 L'effet d'une supplémentation en sélénium sur le vieillissement prématuré.....	53
III.4 Le zinc.....	59
III.4.1 Source, besoins et apports alimentaires.....	59
III.4.2 Métabolisme.....	60
III.4.3 Rôles du zinc dans l'organisme.....	62
III.4.3.1 Rôle biochimique.....	62
a) Dans les métallo-enzymes.....	62
b) Dans le métabolisme des hormones.....	63
c) Dans l'expression des gènes et dans la transcription de l'ADN.....	63
III.4.3.2 Rôle physiologique.....	63
a) Croissance et multiplication cellulaire.....	63
b) Intégrité cutanée et cicatrisation.....	64
c) Protection contre les radicaux libres.....	64
d) Métabolisme osseux.....	64
e) Immunité.....	65
f) Fonction cérébrale.....	65
g) Inflammation.....	65

III.4.4 Anomalies du métabolisme du zinc.....	66
III.4.4.1 La surcharge en zinc.....	66
III.4.4.2 La carence en zinc.....	66
III.4.5 La supplémentation en zinc chez la personne âgée.....	67
III.5 Le cuivre.....	71
III.5.1 Source, besoins et apports alimentaires.....	72
III.5.2 Métabolisme et propriétés du cuivre.....	72
III.5.3 Anomalies du métabolisme du cuivre.....	75
III.5.3.1 La surcharge en cuivre.....	75
III.5.3.2 La carence en cuivre.....	76
III.5.4 L'effet du cuivre dans la prise en charge de l'arthrose.....	77
III.5.4.1 Action protectrice du cuivre sur les cartilages articulaires.....	78
III.5.4.2 Action anti-oxydante puissante du cuivre.....	79
III.5.4.3 Action sur la sécrétion des médiateurs de l'inflammation.....	82
III.5.4.4 Efficacité thérapeutique du cuivre dans les affections rhumatismales.....	85
<b>IV. Applications et conseils à l'officine.....</b>	<b>92</b>
IV.1 Règles de bases pour le conseil à l'officine.....	92
IV.1.1 Moment de prise.....	92
IV.1.2 Voies d'administration et formes galéniques.....	93
IV.1.3 Formes privilégiées.....	93
IV.1.4 Posologies.....	94
IV.1.5 Durée du traitement.....	94
IV.1.6 Effets indésirables.....	94
IV.1.7 Contre-indications.....	95
IV.1.8 Interactions médicamenteuses.....	95
IV.2 Les spécialités présentes à l'officine.....	98

IV.3 Applications des études.....	101
Conclusion.....	113
Annexes.....	114
Bibliographie.....	127
Webographie.....	135

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ag : Argent  
AINS : Anti-inflammatoire non-stéroïdien  
AJR : Apports journaliers recommandés  
Al : Aluminium  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
ANC : Apports nutritionnels conseillés  
ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé  
Au : Or  
Bi : Bismuth  
Ca : Calcium  
Cl : Chlore  
Cr : Chrome  
Co : Cobalt  
COX : Cyclo-oxygénase  
Cu : Cuivre  
F : Fluor  
Fe : Fer  
HbA1c : Hémoglobine glyquée  
I : Iode  
IMC : Indice de masse corporelle  
K : Potassium  
Li : Lithium  
Mg : Magnésium  
Mn : Manganèse  
Mo : Molybdène  
MT : Métallothionéines  
Na : Sodium  
Ni : Nickel  
P: Phosphore  
Pb : Plomb  
S : Soufre  
Se : Sélénium  
Si : Silicium  
SOD : Superoxyde dismutase  
Sn : Étain  
V : Vanadium  
Zn : Zinc

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## TABLEAUX

Tableau 1: Apports nutritionnels conseillés en minéraux et en oligo-éléments pour la population française.....	15
Tableau 2 : Les 5 diathèses du Docteur Jacques Ménétrier.....	18
Tableau 3 : Besoins énergétiques conseillés selon un sujet de taille et de poids moyen (kcal/j).....	30
Tableau 4 : Apports nutritionnels conseillés en minéraux et en oligo-éléments pour les personnes âgées.....	31
Tableau 5 : Supplémentation en chrome chez les diabétiques de type 2, obèses ou en surpoids, ou souffrant d'un syndrome métabolique.....	42
Tableau 6 : Teneur de quelques aliments en sélénium ( $\mu\text{g}/100\text{g}$ ).....	47
Tableau 7 : Les sélénoprotéines ayant un rôle biologique connu.....	51
Tableau 8 : La séroprotection des patients après le vaccin de la grippe.....	69
Tableau 9 : Teneur des principaux aliments riches en cuivre ( $\text{mg}/100\text{g}$ ).....	72
Tableau 10 : Activité anti-inflammatoire de plusieurs complexes de cuivre.....	85
Tableau 11 : Activité anti-ulcéreuse de plusieurs complexes de cuivre associé à des AINS.....	86
Tableau 12 : Interaction entre oligo-éléments.....	96

Tableau 13 : Interférences oligo-éléments/ alimentation.....	97
Tableau 14 : Comparaison des spécialités Granions®, Oligosol® et Oligostim®.....	99
Tableau 15 : Indications des oligo-éléments.....	101
Tableau 16 : Comparaison des deux spécialités à base de chrome.....	103
Tableau 17 : Comparaison des spécialités à base de sélénium.....	105
Tableau 18 : Comparaison des spécialités à base de zinc.....	108
Tableau 19 : Comparaison des spécialités à base de cuivre.....	109
Tableau 20 : Avantages et inconvénients de l'oligothérapie.....	112

## FIGURES

Figure 1 : Effet biologique d'un oligo-élément en fonction de sa concentration.....	19
Figure 2 : Les étapes limitantes du métabolisme des principaux oligo-éléments chez le sujet âgé.....	29
Figure 3 : Mode d'action du chrome.....	35
Figure 4 : Causes et Conséquences d'un déficit en Cr <sup>3+</sup> au cours du vieillissement.....	37
Figure 5 : Taux de chrome avant et après la supplémentation, mesuré en réponse à 75g de glucose.....	39
Figure 6 : Mise en évidence de deux profils de sujets.....	46
Figure 7: Voies métaboliques des différentes formes d'apport en sélénium.....	50

Figure 8 : Incidence globale de cancers en fonction du temps chez les patients supplémentés en sélénium ou par un placebo.....	56
Figure 9 : Effets cellulaires proposés du séléniure d'hydrogène et du méthylsélénoI.....	57
Figure 10 : Mécanisme de l'absorption du zinc.....	61
Figure 11 : Distribution du cuivre dans l'organisme.....	73
Figure 12 : Métabolisme du cuivre dans la cellule en général.....	75
Figure 13 : Rôle protecteur de la SOD dans le cartilage.....	82
Figure 14 : Synthèse des prostaglandines (PG), des leucotriènes et des tromboxanes (TXA2) à partir des phospholipides membranaires.....	83
Figure 15 : Actions respectives des cyclo-oxygénases 1 et 2.....	84
Figure 16 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème en fonction du temps.....	87
Figure 17 : Évaluation de la douleur à l'effort en fonction du temps.....	89
Figure 18 : Production de la myéloperoxydase chez des animaux traités par une solution saline (contrôle), une solution saline encapsulée (control nanocapsules), de l'indométacine (Indo), de l'indométacine associé à du cuivre (Indo-Cu) et le complexe encapsulé (Indo-Cu nanocapsules).....	90
Figure 19 : Mode d'action des oligo-éléments dans la lutte contre les radicaux libres.....	122

**« Tout est toxique, rien n'est toxique, c'est la dose  
qui fait la différence »**

*Paracelse*

# **INTRODUCTION**

La micronutrition est une notion récente en prévention et dans le traitement des pathologies aiguës ou chroniques. Elle consiste à « satisfaire les besoins en micronutriments d'un individu, par une alimentation diversifiée, associée si nécessaire à une complémentation personnalisée »<sup>1</sup>.

Les micronutriments ne jouent aucun rôle énergétique mais ils sont indispensables au fonctionnement de notre organisme. Ce sont les vitamines, les oligo-éléments, les minéraux, les acides gras essentiels...<sup>1</sup>

En Mars 2006, le déremboursement de la majorité des spécialités en oligothérapie a entraîné une baisse des prescriptions médicales. Mais aujourd'hui, à cause des actualités pharmaceutiques récentes, le patient devient de plus en plus méfiant vis à vis des médecines allopathiques et se tourne plus volontiers vers les médecines alternatives comme l'homéopathie, l'aromathérapie, la phytothérapie et l'oligothérapie.

Un panel de produits sont référencés à l'officine, ils diffèrent par leur forme galénique, le choix du sel et les oligo-éléments représentés. Certains sont des médicaments et présentent une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'AMM est délivrée par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) après avis de la commission de l'autorisation de mise sur le marché. Les critères de qualité, d'efficacité et de sécurité d'emploi, basés sur des études scientifiques avérées, sont mis en avant. Les produits avec une AMM appartiennent au monopole du pharmacien (Lamirand, 2012).

Notre devoir en tant que pharmacien est donc de se former à cette pratique, afin de répondre aux demandes du patient cherchant des options. Notre conseil peut être du domaine de la prévention ou en curatif. L'important pour le professionnel de santé est de se diversifier, pour aider au mieux le patient malade.

Le conseil en oligothérapie est un domaine peu développé à l'officine, les pharmaciens possédant rarement une réelle formation en oligothérapie. Malgré cela, la vente en oligo-éléments représentait 53,1 millions d'euros en 2012 dans les officines françaises, en comptant toutes les spécialités et les compléments alimentaires contenant des oligo-éléments (Annexe 1). L'oligothérapie représente donc un marché important en termes de valeurs et de ventes pour la pharmacie.

De nos jours, l'alimentation moderne, pauvre en micronutriments, et les modifications physiologiques lors du vieillissement sont responsables de carence, notamment chez la personne âgée. Une rééquilibration adaptée pourrait retarder le phénomène de vieillissement et minimiser les effets.

Cela suscite une interrogation : La supplémentation en oligo-éléments peut-elle être bénéfique dans la lutte contre le vieillissement physiologique?

Afin de répondre à cette problématique, nous allons décrire dans une première partie, les grandes lignes de l'oligothérapie. Nous commencerons par donner une définition au terme d'oligo-élément et nous détaillerons les différentes pratiques d'oligothérapie. Puis, nous aborderons leur mode d'action et leur métabolisme dans l'organisme.

Dans une deuxième partie, nous évoquerons les facteurs responsables du vieillissement et notamment, les modifications physiologiques et métaboliques rencontrées chez la personne âgée pouvant entraîner une carence en micronutriments.

Dans une troisième partie, nous étudierons quatre oligo-éléments, ayant un rôle majeur chez la personne âgée : le zinc, le sélénium, le chrome et le cuivre. Le zinc et le sélénium, puissants anti-oxydants et le chrome, régulateur du métabolisme glucidique et lipidique, sont les plus largement utilisés en pratique. Pour le quatrième oligo-élément, le cuivre, nous nous attarderons sur son efficacité dans une pathologie courante chez le sujet âgé : l'arthrose. Nous nous interrogerons alors sur le bénéfice d'une supplémentation.

Enfin, dans une dernière partie, nous essayerons, en rappelant quelques règles de bases nécessaires au bon conseil du pharmacien, d'appliquer les résultats de ce travail, dans le but de proposer des conseils destinés à la patientèle et d'aider le professionnel de santé dans sa prise en charge.

# I. Généralités sur les oligo-éléments

Depuis l'Antiquité, avant même l'apparition des antibiotiques, on utilisait les oligo-éléments comme remèdes dans les pathologies courantes. Les bracelets en cuivre (Cu) soulageaient les pathologies articulaires ou l'argent (Ag) permettait de purifier l'eau de boisson<sup>2</sup>.

En 1528, Paracelse, médecin alchimiste suisse, utilisait certains métaux en thérapeutique (or, argent, cuivre, fer, étain, mercure, plomb).

Mais, c'est en 1894, que Gabriel Bertrand définit le terme même d'oligo-élément. Chercheur à l'institut Pasteur, ses travaux portaient sur la composition des tissus vivants et les réactions qui caractérisent leurs activités biologiques. Dans ce cas, il met en évidence le rôle essentiel des oligo-éléments comme biocatalyseurs dans la biologie végétale et animale.

Dans les années 1920, J.U Sutter utilise une préparation huileuse à base de Mn et le Cu pour traiter un eczéma et un asthme bronchique.

Puis, dans les années 1950, Jacques Ménétrier pose les bases de l'oligothérapie catalytique : c'est la première utilisation des oligo-éléments (Brigo, 1993).

L'avancée des techniques a depuis permis de découvrir le rôle de plusieurs éléments traces. De nos jours, les recherches continuent encore très activement.

## I.1 Définition

Dans notre organisme, deux classes de minéraux se distinguent :

- Les macro-éléments ou sels minéraux majeurs, présents en grammes (g) : Sodium (Na), Potassium (K), Chlore (Cl), Calcium (Ca), Phosphore (P), Magnésium (Mg).
- Les oligo-éléments, ou les éléments traces présents en quantité inférieure au milligramme (mg) : Fer (Fe), Zinc (Zn), Cuivre (Cu), Sélénium (Se), Iode (I), Soufre (S), Silicium (Si), Aluminium (Al), Plomb (Pb), Étain (Sn), Nickel (Ni), Fluor (F), Manganèse (Mn), Vanadium (V), Molybdène (Mo), Chrome (Cr), Cobalt (Co), Lithium (Li), Argent (Ag), Or (Au), Bismuth (Bi).

Le terme d'oligo-élément, de par son étymologie (la racine grecque « oligos » signifie « petit », « peu abondant »), se définit comme une entité présente en très petite quantité dans notre organisme (inférieure à 0,01%).

Il est apporté par l'alimentation en quantités faibles de l'ordre du milligramme (mg), voire infime de l'ordre du microgramme ( $\mu\text{g}$ ). Les oligo-éléments sont indispensables au bon fonctionnement de notre organisme qui ne les synthétise pas et agissent dans la plupart des systèmes enzymatiques, des métabolismes et de la construction cellulaire. Leurs carences comme leurs excès auront alors des conséquences biologiques et cliniques connues pour certaines, encore seulement soupçonnées pour d'autres (Chappuis, 1991 et Douart, 1994).

Les oligo-éléments sont dits **essentiels** selon les critères fixés par Cotzias (1967) :

- Ils sont présents dans tous les tissus sains de tous les organismes vivants : c'est l'universalité,
- Ils sont présents à une concentration relativement constante dans les tissus vivants : c'est l'homéostasie,
- Leur carence provoque dans l'organisme des anomalies structurales et fonctionnelles,
- L'apport du seul élément prévient ou guérit les anomalies induites par la carence de ce dernier (Chappuis, 1991).

Selon la définition de Mertz en 1981, « un élément est essentiel quand sa carence se traduit objectivement par un trouble fonctionnel et quand son apport à doses physiologiques prévient ou guérit ce trouble ».

Quinze oligo-éléments sont considérés comme « essentiels » : l'iode, le fer, le cuivre, le zinc, le sélénium, le chrome, le molybdène, le fluor, le silicium, le cobalt, le nickel, le manganèse, l'étain, le vanadium, et le lithium (Chappuis, 1991 et Loriol, 2001).

Les éléments-traces sont dits **non essentiels**, dans le cas de l'aluminium, de l'or, du bismuth et de l'argent. Ils n'ont pas de rôle physiologique connu et sont surtout utilisés pour leur rôle pharmacologique à dose pondérale mais peuvent toutefois avoir un rôle important en oligothérapie catalytique. Ils ne sont pas présents à l'état normal dans l'organisme (Loriol, 2001).

## I.2 Apports nutritionnels conseillés en minéraux et en oligo-éléments

Comme les vitamines, les oligo-éléments font l'objet d'apports nutritionnels conseillés (ANC). Ils sont indispensables à tout âge de la vie et les besoins varient en fonction de l'âge, du sexe et de l'état général (Martin et al., 2001).

Tableau 1 : Apports nutritionnels conseillés en minéraux et en oligo-éléments pour la population française (Martin et al., 2001).

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

Notre sujet de thèse s'orientera seulement sur le Zn, le Cu, le Cr, le Se : quatre oligo-éléments essentiels au cours du vieillissement.

## I.3 Différentes approches de l'oligothérapie

Le terme « oligothérapie » est une méthode thérapeutique, en général, basée sur l'administration des oligo-éléments à faibles doses. En effet, l'usage de « doses minimales » n'est pas toujours respecté, notamment dans l'oligothérapie pharmacologique.

Les oligo-éléments sont employés soit en prévention d'une carence, soit pour compenser un déficit, soit pour obtenir un effet thérapeutique (Brigo, 1993).

Dans ce cas, nous comptons trois formes distinctes d'oligothérapie :

### **I.3.1 L'oligothérapie catalytique : ou régulatrice ou réactionnelle (Douart, 1994)**

La première utilisation des oligo-éléments a été mise au point au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle par le Docteur Jacques Ménétrier. Il pose les bases de l'oligothérapie catalytique en utilisant les oligo-éléments en très faibles quantités (du µg au mg) dans le cadre d'une médecine fonctionnelle : nous pouvons, ainsi, parler d'oligothérapie fonctionnelle. Elle a pour but de regrouper les états de dysfonctionnement organique et psychologique.

Un trouble fonctionnel est un dérèglement passager, sans gravité, extériorisé cliniquement par des symptômes subjectifs ou objectifs et par l'absence de lésions organiques. De ce fait, le Docteur Ménétrier a défini les diathèses. D'après lui, la diathèse traduit un dysfonctionnement qui va perturber le fonctionnement harmonieux de l'organisme et qui peut aboutir à une lésion.

Le schéma diathésique s'appuie sur une approche à la fois globale et individualisée du patient :

- l'étude du comportement général physique, intellectuel, psychologique
- les symptômes fonctionnels et pré-lésionnels
- les évolutions pathologiques.

Pour chaque diathèse (cf tableau 2), il existe un ou plusieurs oligo-éléments régulateurs de base et des oligo-éléments complémentaires. Il en a défini six :

- diathèse I : l'allergique ou l'arthritique : régulateur = manganèse
- diathèse II : l'hyposthénique : régulateurs = manganèse et cuivre
- diathèse III dystonique ou neuroarthritique : régulateurs = manganèse et cobalt
- diathèse IV : l'anergique : régulateurs = cuivre-or-argent
- diathèse V : la désadaptation : régulateurs = zinc-cuivre et zinc-nickel-cobalt.
- diathèse VI : le syndrome actuel : régulateurs = cuivre-or-argent et zinc-nickel-cobalt.

Cette dernière diathèse a été mise en évidence bien plus tard. D'après le Docteur Jacques Ménétrier, cet état est provoqué par le stress de la vie moderne sur le citoyen sédentaire et peut paralyser toutes les défenses organiques et toutes les thérapeutiques.

Chaque diathèse représente un profil type de personnes ayant des comportements, des symptômes et des pathologies spécifiques. L'interrogatoire du patient et l'examen clinique sont importants afin de comprendre son parcours et ses antécédents.

Dans l'oligothérapie catalytique, sans traiter de diathèses, l'apport d'oligo-élément à dose physiologique n'a pas pour objet de pallier des carences mais d'assurer, par leur présence, l'activité enzymatique. L'administration d'oligo-éléments comme biocatalyseurs lève le blocage métabolique, rétablit l'équilibre précédent et prévient ou traite d'éventuelles altérations fonctionnelles.

Tableau 2 : Les 5 diathèses du Docteur Jacques Ménétrier.

(Douart, 1994 et Bontemps, 2008)

	<b>Diathèse I allergique ou arthritique</b>	<b>Diathèse II hyposthénique</b>	<b>Diathèse III dystonique ou neuro- arthritique</b>
<b>Profil type</b>	Adolescent, sujet jeune avec des antécédents familiaux d'allergies	Personne de moins de 35 ans ayant tendance aux affections microbiennes, et avec une prédisposition à la morbidité tuberculeuse	Personnes de plus de 40 ans présentant les premiers signes du vieillissement organique
<b>Comportement</b>	Réaction excessive aux agressions et au stress, hyperactivité et émotivité asthénie le matin et euphorie le soir	Fatigabilité physique et intellectuelle, faible résistance à l'effort, calme, asthénie le soir	Asthénie croissante dans la journée, angoisse, diminution de la capacité de concentration et de mémoire
<b>Pathologies</b>	Manifestations allergiques aiguës et périodiques : urticaire, eczéma atopique, conjonctivite, rhinite allergique	Infections récidivantes au niveau respiratoire, ORL, gastro-intestinales et urinaires	Plutôt autour de la cinquantaine : troubles de la circulation veineuse et artérielle, rhumatisme dégénératif, HTA ...
<b>Oligoéléments régulateurs</b>	Manganèse	Manganèse-Cuivre	Manganèse-Cobalt
<b>Oligoéléments complémentaires</b>	Soufre et Iode	Cuivre	Cobalt, Magnésium, Potassium, Lithium

	<b>Diathèse IV anergique</b>	<b>Diathèse V la désadaptation</b>
<b>Profil type</b>	Sujet de tout âge, dont les défenses immunitaires sont appauvries	
<b>Comportement</b>	Incapacité de réaction adaptée, manque de vitalité, surmenage, déficience des défenses organiques	Asthénie par accès brusque, accès dépressifs, diminution temporaire de toutes les capacités intellectuelles
<b>Pathologies</b>	Convalescence, phase post-opératoire, atteintes marquées de l'état général, infections, syndromes dépressifs	Défaillances fonctionnelles de type endocrinien, lié à l'axe hypophyso-génital pour Zn-Cu, lié à l'axe hypophyso-pancréatique pour Zn-Ni-Co
<b>Oligoéléments régulateurs</b>	Cuivre-Or-Argent	Zinc-Cuivre Zinc-Nickel-Cobalt

### I.3.2 L'oligothérapie « nutritionnelle »

C'est la deuxième forme d'utilisation des éléments minéraux. Dans les années 50, le rôle de divers oligo-éléments et leurs apports nécessaires sont déterminés. Quand l'apport est insuffisant, on met en évidence une carence marginale, entraînant des troubles biochimiques et cliniques. A l'opposé, l'apport excessif d'un élément entraîne un cadre toxicologique. Cette pratique permet la correction par un apport alimentaire ou un apport en oligo-éléments, en général de l'ordre du milligramme (Brigo, 1993).

Par exemple, le fer est utilisé pour prévenir ou guérir une anémie (50 à 160 mg/j), le fluor dans le traitement des caries dentaires (0,25 à 1 mg/jour), le zinc (15 mg/j) dans l'acrodermatite entéropathique et encore le magnésium (environ 300 mg/jour) peut être indiqué en cas de spasmophilie (Loriol, 2001).

### I.3.3 L'oligothérapie « pharmacologique »

C'est le modèle le plus récent de l'utilisation thérapeutique des éléments minéraux. Elle utilise des concentrations plus élevées (de l'ordre du milligramme, voire du gramme) d'oligo-éléments, par rapport à l'oligothérapie catalytique et nutritionnelle. Elle ne consiste pas à combler une carence. Les oligo-éléments sont assimilables à des médicaments destinés à traiter des pathologies bien précises (Brigo, 1993). Certains textes parlent de « métallothérapie » (Loriol, 2001).

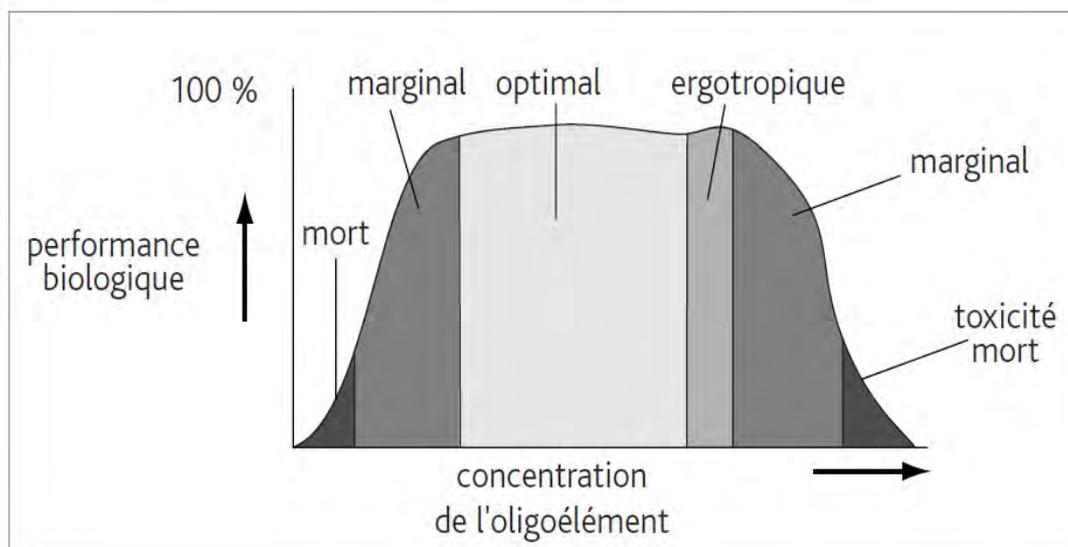


Figure 1: Effet biologique d'un oligo-élément en fonction de sa concentration.  
(Brigo, 1993)

Ce graphique met en évidence l'activité biologique optimale d'un oligo-élément en fonction de son apport et de sa concentration. L'effet pharmacologique correspond à la zone « ergotropique », placée entre l'apport optimal et la zone toxique.

Quelques exemples de l'utilisation de cette forme d'oligothérapie sont : le fluor dans l'ostéoporose (50 mg/jour), le zinc indiqué dans l'acné inflammatoire (30 mg/jour), les sels d'or dans la polyarthrite rhumatoïde, le lithium pour la psychose maniaco-dépressive (Loriol, 2001).

Nous n'aborderons pas cette approche dans la suite de notre exposé et nous nous intéresserons seulement aux voies catalytiques et nutritionnelles. En effet, cette voie n'est pas de l'ordre du conseil à l'officine, ce sont des traitements conséquents, nécessitant une prescription médicale.

#### **I.4 Carence et surdosage en oligo-éléments (Chappuis, 1991 et Brigo,1993)**

Une des particularités des oligo-éléments est qu'ils peuvent tous provoquer des désordres importants, notamment quand ils sont à des taux élevés dans l'alimentation humaine. Une absence ou un apport massif de l'un d'entre eux peuvent être la source principale de défaillances dans l'organisme et de pathologies. L'effet de l'apport d'un oligo-élément dépend donc de la dose.

Tout d'abord, la carence d'un oligo-élément sera expliquée par l'alimentation. Puis, les états physiologiques comme la croissance, le vieillissement, la grossesse, l'allaitement, la ménopause mais également l'activité physique, les restrictions caloriques (régime stricte ou végétariens, ou appauvrissement des sols) sont également responsables de ces déficits. Les pathologies chroniques, les allergies, la malabsorption, les pertes liquidiennes excessives peuvent aussi s'ajouter.

On peut distinguer :

- les oligo-éléments essentiels à risque de carence démontrée chez l'homme : Iode, Fer, Cuivre, Zinc, Sélénium, Chrome, Molybdène, Fluor.
- les oligo-éléments essentiels à faible risque de carence (non prouvée chez l'homme) : Manganèse, Silicium, Vanadium, Nickel, Étain, Cobalt.

À l'inverse, la toxicité en éléments traces peut être due à une alimentation déséquilibrée, un abus d'alcool, au tabagisme, au stress et la pollution, responsable alors

de dérèglements ou de symptômes variés ou de pathologies (exemple : un excès d'apport en sélénium, à partir de 1000 µg par jour, peut entraîner des troubles des phanères, des irritations dermiques et des troubles neurologiques).

## **I.5 Mode d'action des oligo-éléments (Douart,1994 et Loriol, 2001)**

Trois modes d'action expliquent l'importance des oligo-éléments au sein de l'organisme.

### **I.5.1 Action enzymatique**

Dans le milieu intra-cellulaire, un nombre infini de réactions chimiques et métaboliques se réalisent de façon simultanée et coordonnée et régulent de nombreuses fonctions (reproduction, croissance, fonctionnement du cerveau...).

Certains oligo-éléments sont nécessaires pour accélérer ces réactions sans modifier l'équilibre final, en se fixant au niveau des enzymes. Ils sont alors indispensables à l'action de l'enzyme. Une baisse de la teneur des cellules en oligo-éléments peut donc modifier l'activité des enzymes.

Il existe deux alternatives:

- soit l'oligo-élément est intégré dans la structure moléculaire de l'enzyme : on parle de métallo-enzymes. Les liaisons avec l'enzyme sont fortes et stables.

Exemple : l'hémoglobine (protoporphyrine + Fer) et la vitamine B12 (protoporphyrine + Cobalt).

Un même oligo-élément peut se fixer à plusieurs enzymes, c'est pourquoi certains ont des propriétés biologiques très différentes.

Exemple : Le cuivre est un cofacteur de la lysyl-oxydase, responsable de la synthèse de l'élastine et du collagène, et de la dopamine bêta-hydroxylase, pour la synthèse des catécholamines.

- Soit l'oligo-élément est un co-facteur de l'enzyme et lui permet seulement d'être active en se dissociant de la structure protéique enzymatique. On parlera de liaison plus lâche entre les deux éléments.

Exemple : Le soufre entre dans la structure des protéoglycanes pour la synthèse du cartilage articulaire.

## I.5.2 Action hormonale

Trois alternatives existent :

- l'oligo-élément est un co-facteur de l'enzyme nécessaire à la synthèse de l'hormone (cf paragraphe précédent).

Exemple : Le zinc est un co-facteur de la delta-5 réductase intervenant dans le métabolisme de la testostérone et permettant la synthèse de la dihydrotestostérone.

- Il rentre dans la structure moléculaire de l'hormone, afin de lui donner une forme spatiale optimum pour être reconnue par son récepteur.

Exemple : L'iode rentre dans la composition des hormones thyroïdiennes. Les atomes de zinc sont présents dans la thymuline et leurs confèrent une forme active. Le chrome entre dans la composition du facteur de tolérance au glucose, avec la vitamine PP.

- Il peut agir au niveau du récepteur hormonal lui-même, soit en facilitant soit en inhibant la fixation de l'hormone sur son récepteur membranaire. Le zinc maintient la structure tertiaire des protéines dites en « doigt de zinc » qui permettent la transcription en présentant les récepteurs nucléaires à l'action des stéroïdes hormonaux.

## I.5.3 Action sur les canaux ioniques

Les canaux ioniques membranaires ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) permettent le passage de l'information dans la cellule, notamment au niveau de la contractilité et l'excitabilité des cellules.

Le magnésium bloque l'entrée du calcium à l'intérieur de la cellule. Au niveau du système nerveux central, un déficit en magnésium est responsable d'une hyperexcitabilité neuronale.

Le manganèse, lui aussi, inhibe le canal calcique et bloque la sortie de potassium ; son action s'exerce sur les fibres musculaires bronchiques et les cellules sécrétant l'histamine.

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

### **I.5.4 Défense de l'organisme**

Certains oligo-éléments participent à la défense immunitaire comme le fer, le zinc et le sélénium. Ils peuvent lutter contre les phénomènes du stress oxydatif et protègent de l'action des radicaux libres (Annexe 4).

## **I.6 Métabolisme des oligo-éléments (Douart, 1994 et Chappuis, 1995)**

Pour comprendre l'effet thérapeutique de ces éléments, il est indispensable de connaître leur devenir dans l'organisme, de l'absorption à l'élimination. Le métabolisme est lié à la liaison des oligo-éléments aux protéines.

### **I.6.1 L'absorption**

Les oligo-éléments existent sous différentes formes :

- libres, ionisés ou non
- liés à de petites molécules plus ou moins solubles
- liés à des protéines spécifiques ou non spécifiques.

Plusieurs mécanismes peuvent rentrer en jeu en fonction des différentes formes chimiques du métal. Le transport passif se fait par diffusion simple qui est un des mécanismes les moins efficaces. Il dépend de la taille, de la liposolubilité et de la charge électrique. Le transport peut être également actif en se fixant sur une protéine ou une molécule organique.

Exemple : Le cuivre est complexé à l'histidine ou le sélénium est absorbé sous forme de sélénométhionine ou de sélénocystéine. Le transit se fait alors à contre-courant de gradient de concentration, en utilisant des pompes ioniques qui consomment de l'ATP.

### **I.6.2 Le transport sanguin**

Il est rare de trouver les oligo-éléments sous forme d'ions libres. Ils sont liés à divers transporteurs :

- des protéines avec lesquels ils forment des complexes  
(le cobalt et la vitamine B12 forment la cyanocobalamine, le chrome forme le facteur de tolérance au glucose (FTG) avec l'acide nicotinique et le glycolle, la cystéine et l'acide glutamique).
- des protéines non-spécifiques comme l'albumine
- des protéines spécifiques : la transferrine, la transcobalamine, la ceruloplasmine...

### **I.6.3 Le stockage**

Les métaux peuvent s'associer à des protéines spécifiques (la ferritine pour le fer) ou non-spécifiques (métallothionéines pour le cuivre, le zinc, le manganèse). Le stockage se fera alors le plus souvent dans le foie, mais aussi dans le rein, le tissu osseux et l'intestin.

### **I.6.4 L'utilisation tissulaire**

Les oligo-éléments ont diverses destinées. Ils peuvent être mis en réserve par incorporation dans des protéines de stockage ou être métabolisés in situ (oxydés, réduits, méthylés...). Enfin, ils peuvent être incorporés dans des enzymes : ce qui est, nous l'avons vu, leur rôle majeur.

### **I.6.5 L'excrétion**

La majorité des oligo-éléments a une excrétion biliaire et possède un cycle entéro-hépatique. L'élimination urinaire est, elle, prépondérante pour les métaux éliminés sous forme « séquestré » tel que le cobalt dans la vitamine B12. L'élimination peut se faire secondairement par les poumons ou par la sueur.

On peut regrouper les oligo-éléments en trois groupes :

- Éléments à excrétion essentiellement biliaire : Cu, Fe, Mn, Ni, Sr, V
- Éléments à excrétion essentiellement urinaire : Cr, Co, Se, Mo
- Éléments à excrétion possible par la sueur : Cr, Cu, Zn, Se, Sr.

Les oligo-éléments sont indispensables aux fonctions de notre organisme. Leur contribution est d'autant plus importante chez des populations à risque comme la personne âgée. Dans la partie suivante, nous identifierons les causes possibles de déficit en oligo-éléments lors du vieillissement.

## **II. Troubles du vieillissement à l'origine des carences en oligo-éléments**

Le vieillissement correspond à « l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme d'un être vivant, sous l'action du temps ». Il s'agit d'un processus lent et progressif qui doit être distingué des effets de la maladie (Jaeger, 2011).

À l'officine, la population la plus représentée est la personne âgée. La prise en charge de ces sujets est un point important de notre travail.

Deux groupes se distinguent :

- Les sujets âgés autonomes, en bonne santé où il est important de prévenir les problèmes alimentaires et les maladies.
- Les populations à risque de carence, âgées ou très âgées, avec des pathologies, vivant en institution ou à l'hôpital.

### **II.1 Facteurs responsables du vieillissement**

Le vieillissement est l'association des effets de facteurs génétiques (vieillissement intrinsèque) et de facteurs environnementaux, auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie (Jaeger, 2011).

Deux théories sont proposées pour expliquer ce vieillissement intrinsèque :

#### **II.1.1 La théorie radicalaire**

En 1956, Harman proposa cette théorie. Le stress oxydant est causé par un déséquilibre entre les systèmes oxydants et les capacités antioxydantes de l'organisme. La production de radicaux libres toxiques contribue au développement de ce processus et à la survenue de maladies cardio-vasculaires ou de cancers. Ces radicaux altèrent les fonctions physiologiques de l'individu et les tissus de l'organisme.

Lors du vieillissement, le déséquilibre de la balance pro/antioxydant accru, associé à un état nutritionnel altéré, sont des éléments qui majorent le stress oxydant.

Le fer et le cuivre sont des promoteurs efficaces dans la production de ces radicaux. Un excès d'apport peut donc être néfaste. Cependant, pour permettre un équilibre, l'organisme utilise des systèmes antioxydants comme le zinc et le sélénium. Un statut adéquat en cuivre, zinc et sélénium est donc un bon moyen de prévention du vieillissement (Barouki, 2006).

### **II.1.2 La théorie immunologique**

La personne âgée voit ces fonctions immunes diminuées avec une baisse de la défense de l'organisme face aux éléments agressifs, conséquence d'une diminution de la production d'anticorps avec l'âge.

Il y a également une augmentation des phénomènes d'auto-immunisation par lesquels le système immunologique de défense de l'organisme se dérègle progressivement (production d'anticorps contre ces propres cellules). Cette déficience provoquée par le vieillissement se cumule à une déficience de l'immunité à médiation cellulaire chez la personne âgée, liée à la carence en micronutriments.

Le zinc permet la défense contre l'hôte (maturation des lymphocytes, immunité à médiation cellulaire, capacités des phagocytes) et le sélénium est utilisé dans la défense immune. Son déficit entraîne une baisse de l'immunité cellulaire et humorale (Raynaud-Simon et al., 2000). Une éventuelle supplémentation de ces deux élément-traces mérite donc d'être approfondie.

## **II.2 Modifications physiologiques et métaboliques au cours du vieillissement (Mathey et al., 2003)**

La nutrition n'est pas un facteur responsable du vieillissement mais elle reste importante afin de prévenir au mieux l'arrivée du vieillissement.

Une bonne alimentation est nécessaire chez le sujet âgé pour satisfaire ces besoins spécifiques, à la fois en macronutriments et en micronutriments. Cependant, plusieurs modifications physiologiques rendent les apports alimentaires difficiles ; notamment, chez les personnes âgées vivant en institution où la malnutrition protéino-énergétique touche 30 à 50% des sujets (Mathey et al., 2003).

Un statut précis en micronutriments n'est habituellement pas recherché. En effet, l'évaluation des apports alimentaires en micronutriments est une tâche difficile.

Un apport énergétique, inférieur à 1500 kcal/jour, entraîne automatiquement un déficit en vitamines ou en oligo-éléments. Cette carence sera alors lourde de conséquences sur le métabolisme de base du patient (Raynaud-Simon et al., 2000).

De plus, les sujets âgés voient leur mode et leur rythme de vie changer (arrêt d'activité, départ à la retraite, mise en institution), pouvant provoquer l'isolement et la dépression, quand s'ajoute le manque de ressources pécuniaires (Mathey et al., 2003).

### **II.2.1 Modifications physiologiques**

#### **a) Modifications buccales :**

Une altération de la dentition et des difficultés de mastication sont responsables d'une baisse de la consommation en viandes et en fruits et légumes. Le sujet va consommer des aliments moins durs, plus faciles à mastiquer et va voir ses apports en protéines, en fibres et en vitamines diminués.

#### **b) Altérations sensorielles :**

La perte du goût et de l'odorat va favoriser une alimentation monotone, sans notion de plaisir. Ces deux sens qui aident à la régulation de l'appétit voient leurs seuils de détection se modifier. La sensation amère est mieux détectée que le sucré, et les capacités à identifier les odeurs perçues diminuent avec l'âge.

#### **c) Altérations des capacités digestives :**

Des lésions fréquentes de gastrite chronique, une élévation du pH gastrique, une diminution de sécrétion de lipase acide sont responsables d'un manque d'appétit et d'une alimentation sélective. La distension de l'estomac avec l'âge est source de plénitude gastrique et entraîne une baisse de l'apport alimentaire.

#### **d) Prise de médicaments :**

Elle est souvent importante et provoque des effets anorexigènes. En effet, le médicament est pris le plus fréquemment au début des repas avec des grands verres d'eau pour faire passer les comprimés et exerce un effet coupe faim. Le rythme de prise des médicaments est essentiel chez le sujet âgé.

### **e) Dysrégulation de l'appétit :**

Le sujet âgé est incapable d'adapter et de compenser une prise alimentaire avec une autre. La satiété est plus lente à apparaître et la phase post-prandiale est plus longue, due à l'augmentation du tonus pylorique et au ralentissement de la vidange gastrique et de la digestion.

## **II.2.2 Modifications métaboliques**

### **a) Les problèmes hydriques :**

L'avancée dans l'âge s'accompagne d'une diminution de la masse hydrique corporelle totale, d'une baisse du volume d'eau dans le corps provenant d'une altération physiologique rénale, de certains médicaments ou d'une température corporelle élevée. L'augmentation du volume urinaire, conséquence d'une diminution de la sensibilité du néphron à l'hormone anti-diurétique et donc d'une moindre réabsorption rénale d'eau, va entraîner une insuffisance de la prise alimentaire et de consommation de boissons.

En effet, les sujets âgés diminuent leur apport en eau pour tenter de réduire ce volume urinaire et les levers nocturnes. Ils ont donc tendance à se déshydrater rapidement, aggravé par une sensation de soif abolie.

### **b) Métabolisme des glucides :**

Suite à une absorption orale de glucose, l'organisme du sujet âgé présentera une diminution de la sécrétion d'insuline avec une baisse de la sensibilité périphérique de l'insuline. La conséquence sera une insulino-résistance et des hyperglycémies. Il faudra privilégier les sucres lents dans l'alimentation.

De plus, le transporteur du glucose GLUT4 est moins actif et exerce une diminution du transport du glucose dans les tissus qui le stocke (foie et muscle).

Le sujet est donc susceptible de faire des poussées d'hyperglycémies mais aussi d'hypoglycémies. Il faudra adapter la consommation entre sucres lents et rapides et modifier les horaires de repas (pour éviter les jeûnes prolongés).

### **c) Métabolisme des protéines :**

Une altération de la synthèse des protéines musculaires est observée, alors que le catabolisme protéique musculaire est conservé. Cette différence peut être due à la sarcopénie : il s'agit d'une perte de la masse musculaire associée à une diminution de la force musculaire, du fait d'une réduction des activités physiques et des apports alimentaires.

Ces modifications, à la fois physiologiques et métaboliques, auront des conséquences sur l'apport alimentaire de la personne âgée. L'éviction de certains aliments reste fréquente, modifiant ainsi les apports en micronutriments et notamment en oligo-éléments. De plus, chaque étape de leur métabolisme est altérée (absorption et métabolisme, cf figure 2), pouvant déséquilibrer l'utilisation de ces oligo-éléments par l'organisme.

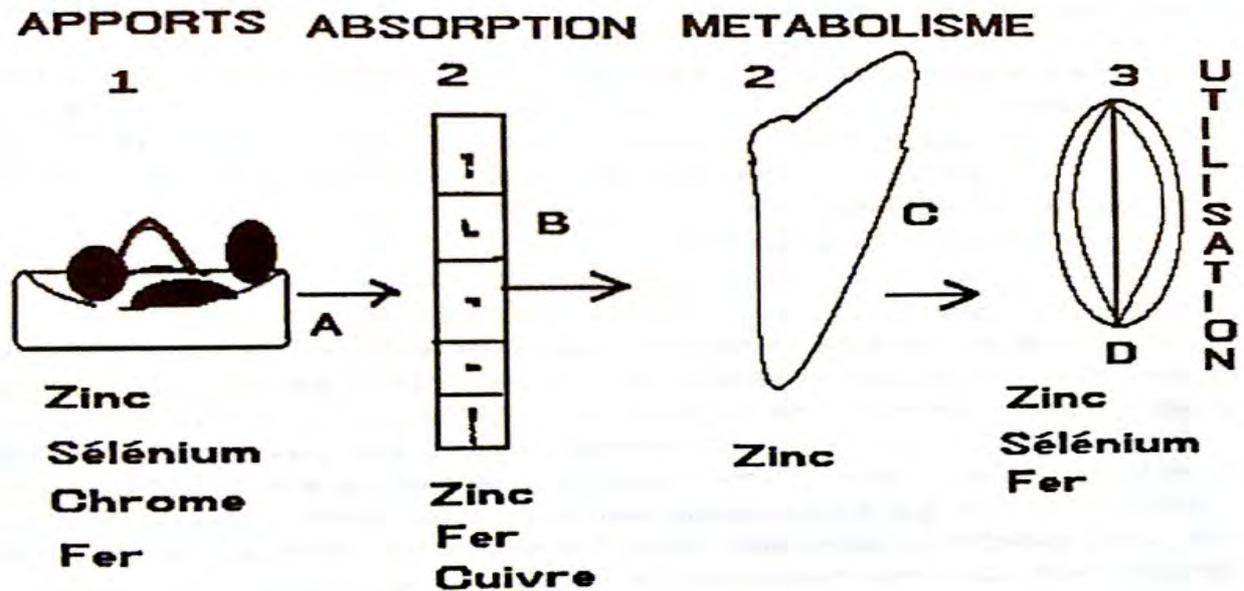


Figure 2 : Les étapes limitantes du métabolisme des principaux oligo-éléments chez le sujet âgé (Favier et Chappuis, 1995).

1. étape fortement perturbée (alimentation : A).
2. étape perturbée mais ne provoquant pas de carences profondes (absorption intestinale : B et métabolisme : C)
3. étape qui se déséquilibre rapidement en cas de pathologie associée (réserve musculaire : D)

Toutes ces modifications physiologiques liées à l'âge témoignent en faveur d'une diminution des apports, en comparaison avec un sujet plus jeune. Il apparaît alors qu'imposer des objectifs spécifiques pour chaque personne vivant à domicile ou en institution est important.

Un maintien de l'état nutritionnel normal chez le sujet âgé est nécessaire pour prévenir l'apparition ou l'aggravation de certains processus : diminution des défenses immunitaires, ostéoporose, athérosclérose, etc.... Les apports alimentaires doivent couvrir les besoins en nutriments. Quand ce n'est pas le cas, une supplémentation en oligo-éléments pourrait être conseillée.

# III. La supplémentation en oligo-éléments chez la personne âgée

## III.1 Apports nutritionnels conseillés en oligo-éléments chez le sujet âgé

Les besoins énergétiques d'un individu sont définis comme étant « les apports énergétiques nécessaires pour maintenir constant son poids, son niveau d'activité physique et un état de bonne santé durable » (Cynober et al., 2000).

Les apports énergétiques doivent couvrir le métabolisme de base (60% des dépenses totales), la dépense de thermogenèse (10% des dépenses totales) et les dépenses liées à l'activité physique (30% des dépenses totales) (Ferry et al., 2012).

Tableau 3: Besoins énergétiques conseillés, selon un sujet de taille et de poids moyen (kcal/j). (Apfelbaum et al., 2009).

Âge	Homme	Femme
60-70 ans	2600	2100

Les besoins énergétiques sont variables entre les individus. Chez la personne âgée, les besoins énergétiques évalués sont bien en dessous des valeurs recommandées (cf tableau 3) : chez l'homme, les mesures sont de l'ordre de 1794 kcal/j et chez la femme, de 1523 kcal/j (Curtay, 2008).

En dessous de 2700 kilocalories par jour, les apports en micronutriments commencent à être insuffisants. Puis, en dessous de 1500 kcal par jour, on notera automatiquement une carence en micronutriments. Chez une même personne, les besoins sont fonction du contexte physiologique (sport, croissance, grossesse, vieillissement), du programme génétique et de la situation pathologique. L'alimentation du sujet âgé doit donc être adaptée (Apfelbaum et al., 2009).

Les apports nutritionnels conseillés pour la personne âgée sont regroupés dans le tableau suivant. Il distingue les adultes âgés (>65ans mais <75 ans), des personnes âgées (>75 ans) et en particulier les femmes (55 ans est l'âge de la ménopause).

Tableau 4: Apports nutritionnels conseillés en minéraux et en oligo-éléments pour les personnes âgées (Ferry et al.,2012).

<b>Catégories</b>	<b>Hommes&gt;65 ans</b>	<b>Femmes&gt;55 ans</b>	<b>Personnes âgées &gt; 75 ans</b>
Ca (mg/j)	1200	1200	1200
P (mg/j)	750	800	800
Mg (mg/j)	420	360	400
Fe (mg/j)	9	9	10
Zn (mg/j)	11	11	12
Cu (mg/j)	1,5	1,5	1,5
F (µg/j)	2,5	2	2
I (µg/j)	150	150	150
Se (µg/j)	70	60	80
Cr (µg/j)	70	60	-

Ce tableau nous aidera dans la suite de notre exposé qui consiste à analyser différents travaux portant sur la supplémentation en chrome, en zinc, en sélénium et en cuivre, chez la personne âgée. Nous avons choisi d'étudier ces éléments-traces du fait de leurs propriétés dans diverses pathologies du sujet âgé.

## III.2. Le chrome

Le chrome tire son nom du mot « chroma » en grec qui signifie « couleur ». En effet, la grande diversité des couleurs formant les composés à base de chrome explique ce terme. Il a été découvert en 1797 par NL Vaquelin<sup>2</sup>.

C'est un des oligo-éléments essentiels et il existe sous de nombreux états d'oxydation. Les deux formes majoritaires sont le chrome trivalent III Cr<sup>3+</sup>, oligo-élément essentiel ; et le chrome hexavalent VI, Cr<sup>6+</sup>, toxique mutagène, présent en milieu industriel.

Notre partie étudie le chrome trivalent et son utilisation dans le métabolisme cellulaire du glucose.

### III.2.1 Sources, besoins et apports alimentaires

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) sont de **50 à 70 µg/jour** pour l'adulte. Le statut en chrome diminue avec l'âge, du fait notamment d'un apport énergétique plus faible. Un groupe de travail sur la nutrition de la personne âgée (Cynober et al., 2000) a conseillé un apport de **125 µg/jour** à partir de 70 ans. Aux doses utilisées dans les compléments alimentaires (25 à 200 µg/j), le chrome est dénué de toxicité.

En France, une étude récente (Roussel et al., 2007) a mesuré la teneur en chrome dans la nourriture et la consommation quotidienne de chrome chez la personne âgée. Durant trois jours, douze volontaires entre 70 et 85 ans (8 femmes et 4 hommes) ont été soumis à un régime alimentaire normal, représentatif des habitudes des français. Les auteurs ont mesuré la teneur en chrome dans tous les aliments consommés (petit déjeuner, déjeuner, collation, dîner et boissons), puis ont analysé le taux de chrome dans les urines et dans le sang, après douze heures de jeûne. Ces résultats ont été comparés à un échantillon de neuf sujets jeunes.

La teneur en chrome de chaque aliment et boisson est détaillée en annexe 2.

Les aliments les plus riches en chrome sont la levure de bière, le foie, le jaune d'œuf, les épices et les fruits oléagineux (noix, noisettes, amandes). Les céréales complètes, le chocolat noir, le café et le thé sont également sources de chrome.

Au contraire, les produits laitiers, les fruits et légumes et surtout les produits raffinés n'en contiennent qu'une faible teneur. La plupart des aliments en contiennent moins de 10µg/100g, ce qui est, dans tous les cas, faible.

Avec un apport énergétique moyen de 1742 kcal/jour pour les hommes et 1575 kcal/jour pour les femmes, l'étude a révélé que chez le sujet âgé autonome, les apports étaient d'environ 40 µg par jour, soit environ 50% en dessous des ANC. Il est pratiquement impossible d'atteindre les apports optimaux en chrome, si l'apport énergétique est inférieur à 2500 kcal/j chez l'homme ou à 2100 kcal/j chez la femme.

L'apport énergétique global, la faible densité du chrome dans les aliments et la teneur pauvre en chrome des pays industrialisés ne peuvent que démontrer une carence dans l'organisme des personnes âgées. Dans ce cas, une éventuelle supplémentation peut s'avérer intéressante.

### **III.2.2 Métabolisme**

Le parcours du chrome dans l'organisme dépend de son état d'oxydation. Le taux d'absorption du chrome hexavalent est plus élevé que celui du chrome trivalent. Cependant, ce premier est détruit et la majorité du chrome dans notre organisme est donc sous forme trivalente. L'absorption d'origine alimentaire est très faible, entre 0,5 et 2% de la dose ingérée (Anderson et al., 1983).

Une fois absorbé, le chrome est lié à la transferrine dans le sang et va se distribuer dans tout l'organisme : au niveau des os, du foie, de la rate, des poumons, des reins, des muscles et du tissu adipeux. Il peut être stocké pendant deux semaines dans les muscles et le tissu adipeux, et jusqu'à un an dans le foie et la rate.

Enfin, l'excrétion rénale est la voie principale (à 80%), suivie par l'élimination biliaire (à 10%). L'excrétion urinaire peut être amplifiée par l'apport de sucres d'absorption rapide, le stress ou l'exercice (Roussel et al., 2009).

### **III.2.3 Mode d'action du chrome**

#### **a) Sur le métabolisme des glucides :**

Dans les années 50, la première approche de Mertz (1959) a montré que l'administration de levure de bière à des rats souffrant d'intolérance au glucose améliorait leur état. Une substance inconnue a été découverte : le facteur de tolérance au glucose (FTG) (Mertz et Schwarz, 1959).

Dans les années 70, on a découvert que le chrome était indispensable au métabolisme des hydrates de carbone. Des patients sous nutrition parentérale, exempte de chrome, ont développé des symptômes sévères du diabète (hyperglycémies),

réfractaires à l'insuline. Cependant, après ajout de 200 µg de chrome par jour pendant trois semaines, ces symptômes disparaissaient (Jeejeebhoy et al., 1977).

De nombreuses études ont suivi et le mécanisme d'action du chrome avec l'insuline a été approfondi. Nous avons rappelé en annexe 3 la définition de l'insuline et son mécanisme d'action.

Le chrome agit comme potentialisateur de l'insuline, selon deux mécanismes :

- le chrome a une action extra-cellulaire en agissant au niveau de plusieurs étapes du métabolisme de l'insuline.

Il est actif biologiquement sous forme d'un complexe appelé « glucose tolerance factor (GTF) ». Il s'agit d'une structure moléculaire complexe qui contient deux molécules d'acide nicotinique par atome de Cr et trois acides aminés : la glycine, la cystéine et l'acide glutamique. Ce facteur joue le rôle de co-hormone de l'insuline et permet un transport vers les récepteurs cellulaires et la fixation de l'insuline sur les membranes par des ponts disulfures.

Tout d'abord, il va augmenter le nombre de récepteurs à l'insuline et renforcer la liaison insuline/récepteur. Il amplifie l'internalisation de l'insuline et améliore la sensibilité des cellules β. Enfin, il active la translocation des transporteurs du glucose Glut 4 et Glut 1, afin de libérer le glucose (cf figure 3).

Le chrome active également la tyrosine kinase, enzyme nécessaire aux réactions de phosphorylations de l'insuline, puis inhibe la phosphotyrosine kinase, qui inactive le récepteur à l'insuline. Il est responsable de l'augmentation de la phosphorylation du récepteur à l'insuline et IRS1 (cf figure 3) (Anderson et al., 1998).

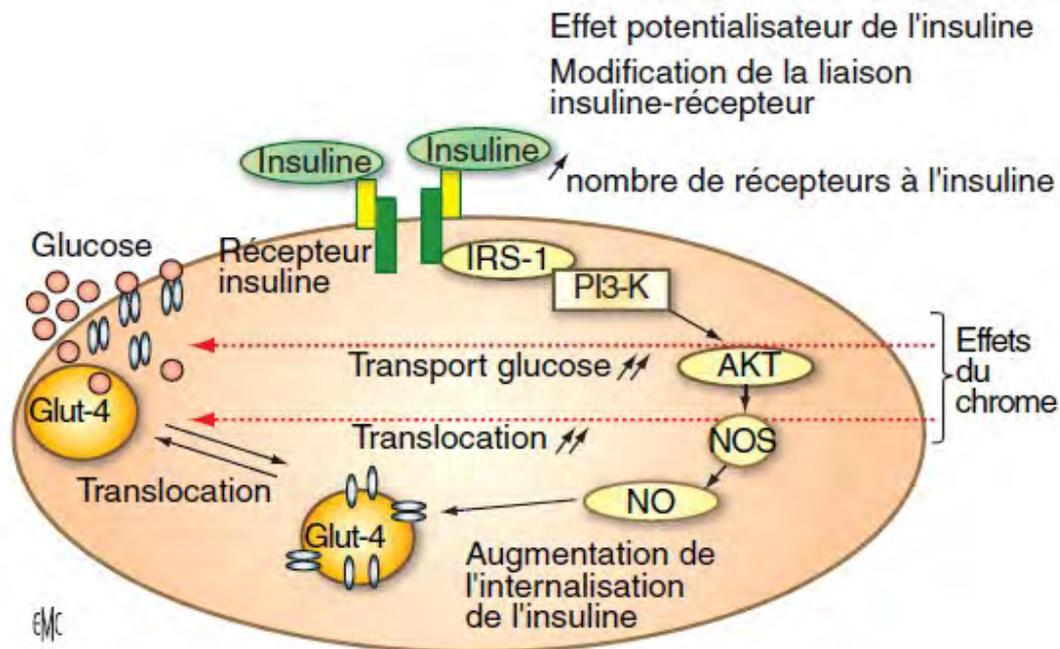


Figure 3 : Mode d'action du chrome (Roussel et al., 2009).

- le chrome a un mécanisme intracellulaire via la chromoduline

Cet oligopeptide de bas poids moléculaire (ou LMWCr) serait le vecteur du chrome et permettrait l'auto-amplification du système insulinaire.

Yamamoto et son équipe, en 1981, ont révélé l'existence de la chromoduline dans les cellules du foie de la souris. Après deux heures d'une injection unique de chromate de potassium, la chromoduline se trouvait dans les urines et dans les selles. Cette molécule est donc formée dans le foie et participe à la rétention et à l'excrétion du chrome dans l'organisme. La chromoduline est stockée sous sa forme libre (apochromoduline) dans le cytosol ou dans les cellules hépatiques. Cette molécule est composée de quatre acides aminés (glycine, cystéine, glutamate, aspartate) et de groupements carboxylates, et peut lier jusqu'à quatre ions de  $\text{Cr}^{3+}$ . Une fois saturée en chrome, la chromoduline va pouvoir se fixer au récepteur de l'insuline, renforçant ainsi son activité tyrosine kinase (multipliée par 8). Elle est excrétée dans les urines et le chrome dans les urines est sous la forme de cet oligopeptide. En présence de chrome, la sensibilité à l'insuline est améliorée et l'utilisation cellulaire du chrome est régulée. Cependant, le mécanisme d'action et le métabolisme de cet oligopeptide reste mal connu (Vincent, 2000).

### **b) Sur le métabolisme des lipides :**

L'insuline joue un rôle dans le métabolisme des lipides, il est donc logique que le chrome y intervienne également. Il améliore le profil lipidique du sujet en réduisant la lipogénèse, le cholestérol total, les triglycérides et en augmentant les taux sanguins de cholestérol HDL (Roussel et al., 2009).

Il semblerait également que le chrome inhibe l'HMG Co-A réductase, enzyme clé de la synthèse du cholestérol (Zima et al., 1998). Cet effet hypolipémiant détermine le rôle clé du chrome dans la prévention des maladies cardiovasculaires et de l'athérosclérose.

### **c) Chrome et stress oxydant :**

L'hyperglycémie et l'insulinorésistance sont connues pour générer des espèces réactives de l'oxygène, responsables du stress oxydant, chez des patients diabétiques.

Le chrome est un antioxydant indirect qui passe par la régulation des cytokines pro-inflammatoires et de l'insulinémie, marqueurs biologiques dont l'élévation dans le sang est associée à l'élévation du stress oxydant. (Roussel et al., 2009).

Les résultats de l'étude de Cheng (Cheng et al., 2004) ont démontré que la supplémentation en chrome est une stratégie intéressante pour minimiser les effets du stress oxydant chez les diabétiques de type 2. Les niveaux d'antioxydants plasmatiques ont été vérifiés par deux paramètres : les substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS) et le statut antioxydant total (TAS). Après une supplémentation de 1000 µg par jour de chrome, les substances TBARS sont significativement diminuées chez les patients avec une légère hyperglycémie (HbA1c < 6,8 à 8,5%) et ceux avec une hyperglycémie sévère (HbA1c > 8,5%). Le TAS est augmenté chez les patients avec une hyperglycémie sévère, alors qu'il est diminué dans les deux premiers groupes.

## **III.2.4 L'effet d'une supplémentation en chrome**

Les deux principales causes d'un déficit en chrome trivalent sont :

- une augmentation de l'élimination rénale (notamment à cause d'une consommation trop importante de sucres d'absorption rapide, préférée chez le sujet de par son goût sucré, qui va favoriser les fuites urinaires de chrome),
- une insuffisance des apports alimentaires.

Chez le sujet âgé, les modifications physiologiques rencontrées au cours du vieillissement (vues précédemment) et la mauvaise qualité de l'absorption du chrome au niveau intestinal complètent ces raisons (cf figure 4).

Les signes du vieillissement physiologique se retrouvent dans la baisse de la teneur en chrome : un déclin de la tolérance au glucose, associé à des hyperglycémies, une diminution de la sensibilité à l'insuline, des anomalies du profil lipidique, un déclin des fonctions cognitives et une perte de masse maigre. Le maintien d'un apport suffisant en chrome apparaît alors important pour lutter contre le risque de maladies cardiovasculaires, le risque de diabète et contribuer aux défenses anti-oxydantes cellulaires. Le chrome régule ou potentialise l'action de l'insuline et provoque alors une baisse de la glycémie chez les sujets âgés (Roussel et al.,2009).

Malgré l'importance du statut en chrome au cours du vieillissement, le bénéfice possible d'une supplémentation est encore peu pris en compte. De plus, de nos jours, les habitudes alimentaires changent avec un apport moindre en sucre, et un apport important en matière grasse (qui est pauvre en chrome, et favorise les pertes en chrome).

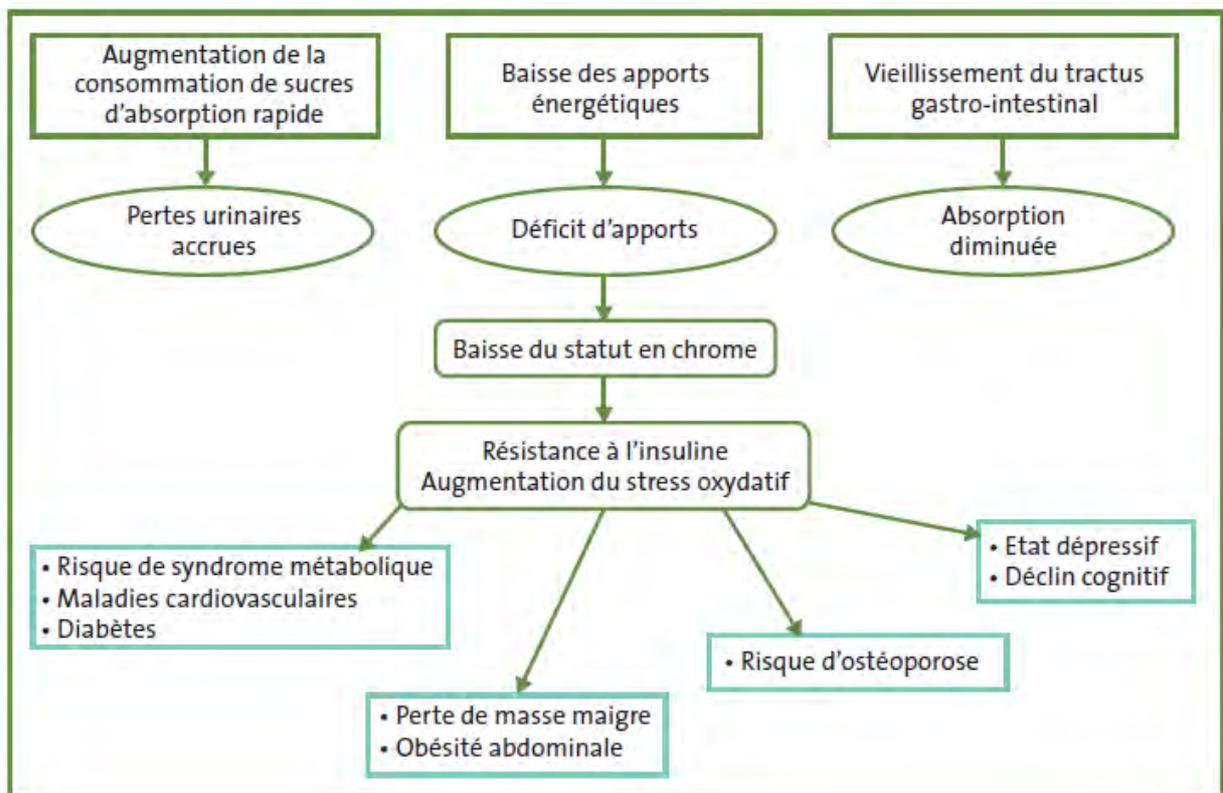


Figure 4 : Causes et conséquences d'un déficit en  $Cr^{3+}$  au cours du vieillissement.

(Roussel, 2011)

### **a) La supplémentation en chrome chez le sujet âgé**

Offenbacher et Pi-Sunyer (1980) ont été les premiers à étudier l'impact de la supplémentation en levure de bière, riche en chrome, chez la personne âgée.

Vingt-quatre patients (âge moyen 78 ans) ont reçu 9 g de levure de bière par jour pendant 8 semaines. Une amélioration de la tolérance au glucose et une diminution du taux de cholestérol total ont été retrouvées. Cependant, d'autres études menées chez des sujets sains n'ont pu confirmer ces résultats.

En 1985, les mêmes auteurs (Offenbacher et Pi-Sunyer) ont souhaité comparer les effets du chrome et de la levure de bière sur la tolérance au glucose, le taux d'insuline et de lipides plasmatiques.

Vingt-trois personnes âgées, autonomes (19 femmes et 4 hommes), entre 63 et 86 ans, avec un régime alimentaire normal, sont réparties au hasard dans trois groupes et font l'objet d'une supplémentation quotidienne pendant 10 semaines :

- 1) Huit sujets reçoivent 500 mg de levure de bière contenant 5 µg de chrome.
- 2) Huit sujets reçoivent une capsule avec 200 µg de chrome sous forme de trichlorure de chrome
- 3) Sept sujets reçoivent le placebo contenant 200 mg de lactose.

Grâce à des prélèvements sanguins et urinaires, les résultats nous montrent qu'il n'y a aucune différence significative dans le taux de glucose, d'insuline et de lipides entre les trois groupes.

La figure 5 montre que le taux de chrome plasmatique a augmenté après la supplémentation en  $\text{CrCl}_3$  mais qu'il n'y a pas de changement après l'apport de levure de bière et de placebo. Avant la supplémentation, le taux de chrome était de 0,28 ng/ml, alors qu'après ajout de  $\text{CrCl}_3$ , le taux de chrome était de 0,50 ng/ml.

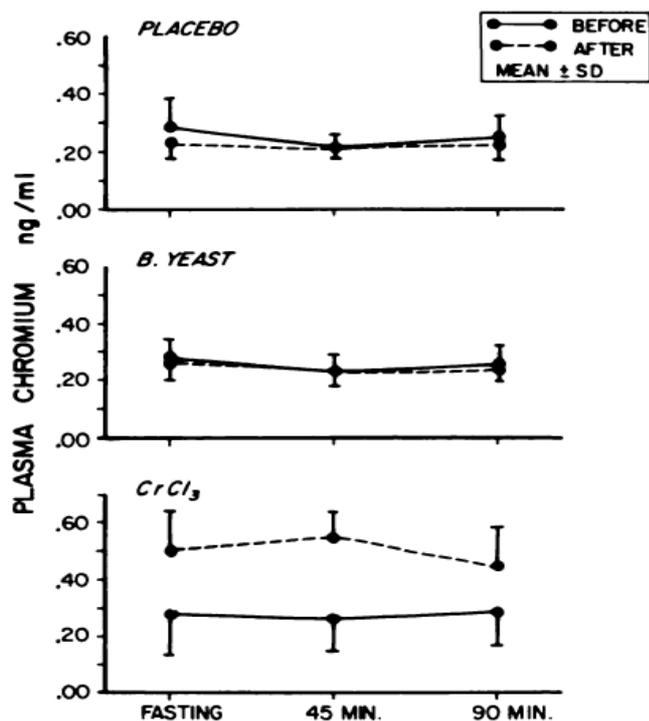


Figure 5 : Taux de chrome avant et après la supplémentation, mesuré en réponse à 75g de glucose (Offenbacher et al., 1985)

Au vu de ces données, les auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle ces trois groupes ont un apport suffisant en chrome par leur alimentation, rendant la supplémentation inutile. L'âge en soi n'est donc pas un facteur de risque de carence en chrome. La supplémentation en chrome n'a de réel intérêt que chez des personnes présentant des carences en chrome ; théorie soutenue par Amato (Amato et al., 2000).

En effet, son équipe a examiné les effets de la supplémentation en picolinate de chrome (1000 µg/ jour) sur la sensibilité à l'insuline et les lipides sériques chez des hommes et des femmes en bonne santé, d'âge compris entre 63 et 77 ans.

Cet essai en double aveugle, randomisé, contrôlé par placebo sur 19 sujets n'a montré aucune amélioration sur la sensibilité à l'insuline et sur la concentration en lipides sériques après 8 semaines de traitement.

D'après ces données, nous pouvons conclure que malgré un apport en chrome souvent en dessous des apports journaliers recommandés, la supplémentation en chrome n'a pas d'effet bénéfique chez le sujet âgé en bonne santé, avec un régime alimentaire sain. La supplémentation en chrome chez les patients sans intolérance au glucose et sans déficit en chrome ne présente aucun intérêt.

## **b) La supplémentation en chrome chez le sujet obèse ou en surpoids, atteints d'un syndrome métabolique et diabétique de type 2.**

Les sujets diabétiques de type 2 et atteints d'un syndrome métabolique sont des sujets à risque de déficit en chrome. Les facteurs qui altèrent le métabolisme du glucose, dégradent aussi le métabolisme du chrome. La supplémentation en chrome pourrait donc s'avérer intéressante dans ces cas là.

- **Le syndrome métabolique\***

Le nombre de sujets atteints d'un syndrome métabolique est en perpétuelle augmentation, laissant présager le risque de développer un diabète et des maladies cardiovasculaires. La baisse de la sensibilité à l'insuline est un des signes majeurs du syndrome métabolique. Le déficit en chrome entraîne les modifications retrouvées dans le syndrome métabolique :

- insulinémie augmentée,
- augmentation de la glycémie, du cholestérol, du cholestérol LDL et des triglycérides
- baisse du cholestérol HDL.

L'utilisation du chrome pourrait donc être bénéfique dans le traitement de cette insulino-résistance et des dyslipidémies (Roussel et al., 2009).

- **Le diabète de type 2**

Le diabète de type 2 ou diabète non-insulinodépendant représente 80 à 85% de l'ensemble des diabétiques soit près de 300 000 personnes en France. Il se traduit par une hyperglycémie chronique, c'est-à-dire une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (ou 7 mmol/L) à 2 reprises. Le pancréas essaie de compenser cette insulino-résistance des cellules musculaires et hépatiques en augmentant sa sécrétion d'insuline. Mais la production du pancréas s'amenuise, contribuant à l'hyperglycémie.

---

\*Selon les critères du National Cholesterol Education Program (NCEP, 2001), le syndrome métabolique se définit par la présence d'au moins trois anomalies métaboliques :

- *hyperglycémie* : glycémie à jeun  $\geq 1,1$  g/L (ou 6,1 mmol/L)
- *obésité abdominale* : tour de taille  $> 102$  cm chez l'homme et  $> 88$  cm chez la femme
- *hypertriglycéridémie* : TG  $\geq 1,50$  g/L (ou 1,7 mmol/L)
- *hypo-HDLémie* : cholestérol HDL  $< 0,40$  g/L (ou 1,04 mmol/L) chez l'homme et  $< 0,50$  g/L (ou 1,29 mmol/L) chez la femme
- *hypertension artérielle* : PA  $\geq 130/85$  mm Hg.

Les autres signes cliniques sont un syndrome polyuro-polydipsique, un amaigrissement et des infections récidivantes. Les complications de ce diabète peuvent être d'ordre cardiovasculaire, oculaire, rénale et neurologique.

Selon l'Institut de veille sanitaire (InVs), entre 500 000 et 800 000 français seraient diabétiques sans le savoir. Le diabète touche essentiellement des personnes d'âge mûr (autour de 45-50ans), présentant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 27, des antécédents familiaux et des facteurs de risque cardiovasculaire<sup>3</sup>.

La première stratégie dans la prise en charge du diabète est la mise en place des règles hygiéno-diététiques. Les traitements médicamenteux par les antidiabétiques oraux arrivent en deuxième intention. L'hémoglobine glyquée ou HbA1 est un marqueur de contrôle du diabète. C'est une valeur biologique évaluant l'équilibre glycémique sur trois mois<sup>3</sup>.

Il est établi depuis bien longtemps que le changement de style de vie avec une perte de poids et une activité physique plus fréquente sont des facteurs favorisant la sensibilité à l'insuline. La supplémentation en chrome peut être un autre moyen de prévention.

Huit études sont détaillées avec des degrés variables d'intolérance au glucose, de quantité d'apport en chrome et de forme chimique du chrome (Anderson, 2000). Toutefois, les critères d'inclusion dans ces essais ne s'intéressent pas seulement aux personnes âgées.

Tableau 5 : Supplémentation en chrome chez les diabétiques de type 2, obèses ou en surpoids, ou souffrant d'un syndrome métabolique.

Référence	Forme du Cr et Dosage	Durée de l'étude	Sujets	Effets de la supplémentation en Cr
<b>Anderson et al., 1983</b>	200 µg/jour de chlorure de chrome	3 mois	76 adultes	Diminution du taux de glucose chez les sujets présentant une glycémie élevée
<b>Abraham et al., 1992</b>	250 µg de chlorure de chrome par jour  essai double aveugle vs placebo	7 à 16 mois	76 patients diabétiques de type 2 ou non  âge moyen de 63,6 ans  avec des pathologies cardiovasculaires	Amélioration du taux de cholestérol HDL (0,94 mmol/l → 1,14 mmol/l avec le chrome) après au moins 3 mois de traitement  Diminution du taux des triglycérides (2,10 mmol/L → 1,68 mmol/L avec le chrome)  Pas d'effet sur la glycémie (chez les diabétiques et les non diabétiques)
<b>Anderson et al., 1997</b>	200 µg/jour de picolinate de chrome ou 1000 µg/jour de picolinate de chrome (Cr Pic)  essai randomisé, contrôlé, double aveugle vs placebo	4 mois	180 sujets diabétiques de type 2  entre 35 et 65 ans	Diminution dans les deux groupes de la glycémie à jeun et post-charge, de l'insulinémie à jeun et post-charge, de l'HbA1c (relation dose-dépendante)  Diminution du cholestérol total dans le groupe 1000  Pas d'effet sur le cholestérol HDL, TG et poids  Pas d'effet sur le contrôle des traitements médicamenteux
<b>Cefalu et al., 1999</b>	1000 µg/jour de Cr Pic  essai randomisé, contrôlé, en double aveugle vs placebo	8 mois	29 sujets obèses à risque de diabète de type 2  entre 30 et 70 ans	Amélioration de la sensibilité à l'insuline  Pas d'effet sur la glycémie à jeun, sur l'HbA1c, sur l'IMC et sur la composition corporelle

<p><b>Anderson et al., 2001</b></p>	<p>30 mg/jour de gluconate de zinc ou 400 µg/jour de Picolate de chrome ou combinaison des deux OE ou placebo</p> <p>essai randomisé, contrôlé, en double aveugle vs placebo.</p>	<p>6 mois</p>	<p>56 sujets diabétiques de type 2 patients âgés de moins de 65 ans</p>	<p>Mesure du taux plasmatique des Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)</p> <p>→ Diminution du statut des micronutriments anti-oxydants avec le chrome, le zinc et la combinaison des deux.</p> <p>Pas d'effet sur HbA1c, glycémie, l'homéostasie du glucose</p>
<p><b>Rabinovitz et al., 2004</b></p>	<p>En plus de leur traitement habituel, 400 µg par jour de picolinate de chrome + régime hypoglycémiant et hypocalorique.</p>	<p>3 semaines</p>	<p>39 sujets diabétiques de type 2 âge moyen 73 ans</p>	<p>Diminution de la glycémie (190mg/dl→150mg/dl) Amélioration de l'HbA1c (8,2% → 7,6%) Diminution du cholestérol total (235 mg/dl → 213 mg/dl)</p> <p>Chez 15 patients, réduction du dosage des antidiabétiques oraux et chez 2 patients, le traitement par insuline plus nécessaire</p>
<p><b>Martin et al., 2006</b></p>	<p>Période de 1 à 5 semaines : contrôle</p> <p>Période de 5 à 17 semaines : sulfonyleurea glipizide+ placebo</p> <p>Période de 17 à 41 semaines : sulfonyleurea glipizide+ placebo ou glipizide + 1000 µg de picolinate de chrome</p> <p>essai randomisé, contrôlé, en double aveugle vs placebo</p>	<p>3 à 6 mois</p>	<p>37 sujets diabétiques de type 2, en surpoids, entre 25 et 75 ans</p>	<p>Diminution significative de la glycémie à jeun (170mg/dl → 150mg/dl → 139 mg/dl dans le groupe avec le chrome) HbA1c 9,7 → - 1,16%</p> <p>Amélioration de la sensibilité à l'insuline</p> <p>Atténuation de la prise de poids et modification de la répartition des graisses 2,2 kg en plus avec le placebo et 0,9 kg en plus avec Cr</p>
<p><b>Anton et al., 2008</b></p>	<p>1000 µg par jour de picolinate de chrome</p> <p>essai randomisé, contrôlé, en double aveugle vs placebo</p>	<p>8 semaines</p>	<p>42 femmes en surpoids entre 18 et 50 ans</p> <p>envies irrésistibles de sucres pendant la journée</p>	<p>Comparaison des consommations à chaque repas à la semaine 1 et à la semaine 8</p> <p>Réduction significative de la prise alimentaire, de la sensation de faim et des envies de graisses (moins de grignotages)</p> <p>Perte de poids non-significative</p>

Ces études nous permettent de confirmer les différentes propriétés du chrome trivalent. Tout d'abord, il n'existe aucune preuve d'efficacité de la supplémentation en chrome lorsque le sujet âgé, sans intolérance au glucose ou présentant une tolérance au glucose normale, n'est pas déficitaire.

Chez les patients en surpoids ou obèses et atteints d'un syndrome métabolique, l'impact du chrome sur le poids n'est pas clairement établi et nécessite de plus amples investigations. En effet, seule l'étude d'Anton et al. montre le rôle du chrome à dose élevée (1000 µg) dans la régulation de la consommation de nourriture. Les résultats ne sont pas significatifs sur le poids.

Les patients avec une intolérance au glucose et une glycémie élevée, ont besoin d'au moins 200 µg par jour de chrome pour montrer une efficacité (Anderson, 1983).

Chez les sujets diabétiques de type 2, la réponse à la supplémentation dépend du statut en chrome avant traitement, de la dose et de la forme de chrome ingérée et de la durée de la supplémentation. Les patients diabétiques qui reçoivent moins de 200 µg de chrome par jour ne répondent pas à la supplémentation. En effet, l'étude d'Anderson, en 2001, nous montre que la quantité en chrome supplémentée est suffisante pour obtenir un effet anti-oxydant, mais est insuffisante pour modifier le métabolisme glucidique.

Chez les patients diabétiques, c'est l'administration de doses plus élevées (400 à 1000 µg/j) qui a des effets bénéfiques : baisse significative de l'hémoglobine glyquée et de la glycémie, diminution de l'insulinémie, amélioration de la sensibilité à l'insuline (Anderson, 1997).

De plus, les sujets présentant des taux élevés de lipides sanguins sont de meilleurs répondants à l'apport en chrome, mais ces modifications peuvent prendre plusieurs mois (Anderson, 1998). Une amélioration du taux de cholestérol HDL après une supplémentation en chrome a été rapportée. Le cholestérol HDL est nommé « bon cholestérol », il est nécessaire qu'il soit en quantité élevée dans notre organisme afin de ramener l'excès de cholestérol LDL dans le sang vers le foie pour qu'il soit détruit.

Cependant, le rôle exact du chrome dans le contrôle de l'athérosclérose, du fait du cholestérol HDL augmenté, reste à déterminer.

La durée de la supplémentation est également à prendre en compte : il existe une grande différence entre un apport sur une période de 10 jours et sur 3 mois (Anderson, 1998).

Le chrome aurait aussi une action bénéfique au niveau de la perte de masse maigre, du déclin cognitif et de la perte de la densité osseuse chez la personne âgée (Roussel, 2011).

Cependant, certaines études utilisant la même dose et la même formulation n'en n'arrivent pas aux mêmes conclusions. La sélection des patients semble importante lors de l'évaluation de la réponse clinique à des compléments alimentaires.

C'est pourquoi, une étude récente (Cefalu et al., 2010) s'est intéressée plus précisément aux phénotypes des patients et à l'influence qu'ils pourraient avoir sur la supplémentation en chrome et sur les diabétiques. La notion de sujets répondeurs et de sujets non-répondeurs a été mise en évidence.

Les répondeurs sont définis comme ceux dont la sensibilité à l'insuline a augmenté de 10% ou plus grâce à la supplémentation, alors que les non-répondeurs sont ceux dont l'insulinosensibilité de base a varié de moins de 10%.

L'objectif de cet essai est de fournir une évaluation complète de la supplémentation en chrome sur les paramètres métaboliques dans une cohorte de 93 sujets diabétiques de type 2 avec un éventail de phénotype large (insulinorésistance élevée à insulinosensibilité normale, sujets en surpoids ou obèses).

L'effet de la supplémentation en chrome (deux comprimés de 500 µg/jour de picolinate de chrome) sur l'amélioration de l'action de l'insuline ou du contrôle glycémique, n'était pas uniforme.

La figure n°6 présente les valeurs des 3 paramètres (A : sensibilité à l'insuline ; B : glycémie à jeun ; C : hémoglobine glyquée) avant l'intervention du chrome, ainsi que les modifications de chacun de ces paramètres, évaluées à la fin de l'étude, pour les sujets répondeurs, non répondeurs, et le groupe placebo.

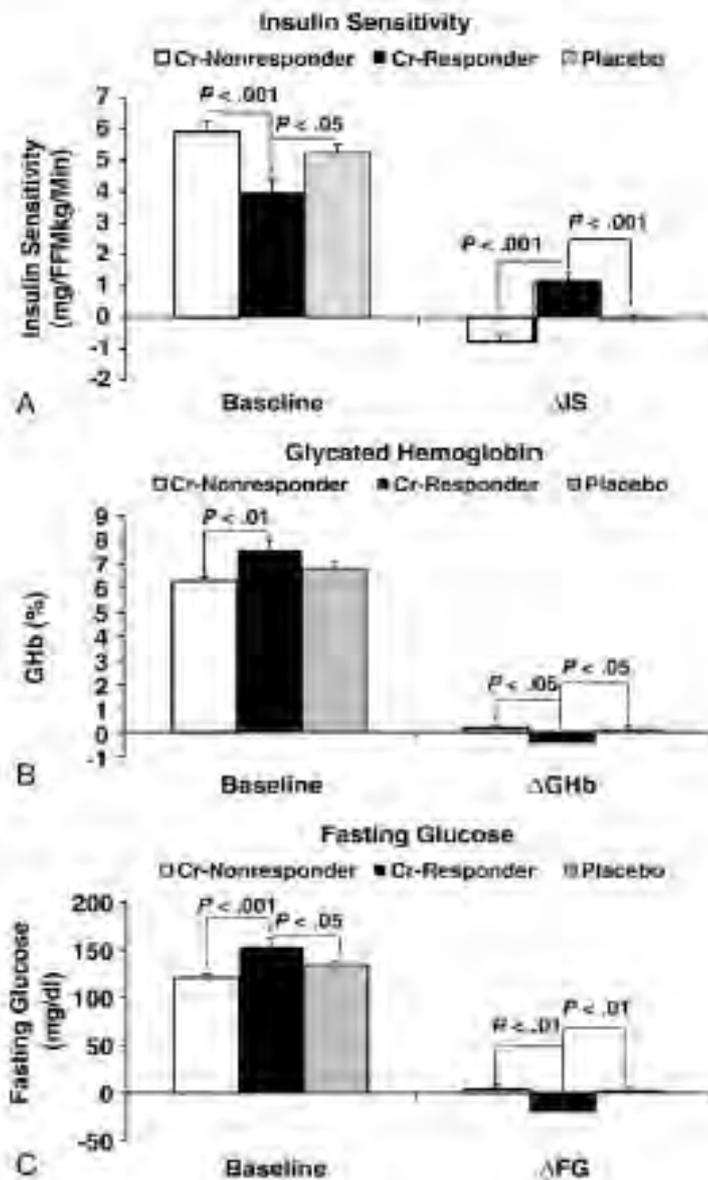


Figure 6 : Mise en évidence de deux profils de sujets (Cefalu et al., 2010).

Les sujets répondants au chrome présentent une augmentation de la sensibilité à l'insuline, une baisse de l'hémoglobine glyquée et de la glycémie à jeun. La réponse à la supplémentation est donc plus probable chez les sujets insulino-résistants dont la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée sont élevées.

La personne âgée et le patient diabétique sont deux groupes de patients qui sont répondants à la supplémentation en chrome. La dose efficace doit être supérieure aux apports nutritionnels recommandés. Chez le sujet âgé avec une intolérance au glucose, un syndrome métabolique, 200 µg par jour au moins sont nécessaires. Chez la diabétique de type 2, la supplémentation doit se faire à des doses plus élevées pour montrer une efficacité (Roussel et al., 2009).

### III.3. Le sélénium

Le sélénium tire son nom du grec « seléné » qui signifie lune. Sa découverte est due à J.J Berzelius et J.J Gahn en 1817, dans les sous-produits de la fabrication de l'acide sulfurique. Le sélénium inorganique possède six isotopes stables et quatre états de valence : - 2 (séléniure), 0 (sélénium élémentaire), + 4 (sélénite), + 6 (sélénate). Il s'agit à la fois d'un micronutriment essentiel mais également toxique à fortes doses <sup>2</sup>.

Constituant des sélénoprotéines, il est impliqué dans les mécanismes de défense anti-oxydante de l'organisme, le métabolisme thyroïdien et le fonctionnement du système immunitaire (Ducros et Favier, 2004).

#### **III.3.1 Source, besoins et apports alimentaires**

L'apport nutritionnel conseillé est de 70 µg/j pour les hommes adultes et de 60 µg/j pour les femmes de plus de 55 ans. Il est de **80 µg/j** pour les personnes âgées de plus de 75 ans.

L'apport en sélénium est le plus variable de tous les apports en nutriments essentiels. Ce sont les aliments protéiques (viandes, poissons, œufs...) qui sont les plus riches en sélénium. Les fruits et les légumes n'en contiennent que des quantités négligeables (Médart, 2009).

La biodisponibilité de l'élément est variable : elle est faible (20 à 50%) pour les produits de la mer, tandis qu'elle est excellente dans les céréales, la levure de bière et la plupart des produits végétaux (80 à 100%) (Ducros et Favier, 2004).

Tableau 6 : Teneur de quelques aliments en sélénium (µg/100g) (Médart, 2009).

Langouste	100
Poissons de mer gras	55-70
Moule, crevette, noix de saint Jacques	50
Œufs	20
Viande, lentilles	5 – 15
Fromages	2 – 5

La teneur en sélénium de certains aliments dépend du contenu en Se dans le sol dans lequel ils ont été cultivés. Les teneurs en Se dans le sol sont représentatives des apports journaliers. Dans le monde, la Nouvelle Zélande ou la région de Keshan en Chine ont des sols pauvres en Se (les apports journaliers sont de 32 µg/jour et 12 µg/jour respectivement) alors que les habitants du Venezuela par exemple ont des apports allant jusqu'à 230 µg/jour de Se. Dans les pays très vastes comme la Chine ou les États-Unis, les sols des différentes régions sont plus ou moins concentrés en Se. En France, les apports journaliers se situent entre 40 et 55 µg par jour (Ducros et Favier, 2004).

Si des faibles doses de sélénium sont essentielles pour l'homme, de fortes doses peuvent être toxiques. Il ne faut pas dépasser 400 µg/jour lors d'un traitement au long cours. L'intoxication au Se ou sélénose est rare. Les principaux signes cliniques apparaissent lors d'un apport de plus de 1000 µg par jour : troubles des phanères (ongles cassés, striés ou mous, perte des cheveux), odeur alliagée de l'haleine, irritations dermiques, lésions hépatiques et des troubles neurologiques (Ducros et Favier, 2004 et Gauthier, 2013).

La carence en sélénium est due aux apports alimentaires trop faibles, en particulier pour des raisons géographiques (sols appauvris en sélénium). La maladie de Keshan est une cardiomyopathie endémique sévissant dans certaines régions chinoises, due à une carence en sélénium. L'administration de Se permet de corriger cette maladie, avant le stade de l'insuffisance cardiaque (Ducros et Favier, 2004).

### **III.3.2 Métabolisme (Ducros et Favier, 2004 et Thérond, 2003)**

La teneur en sélénium dans l'organisme varie de 3 à 14,6 mg, en fonction des apports journaliers, liés à la teneur dans les sols.

Dans les aliments, le sélénium se trouve en majeure partie sous forme organique, notamment sous forme d'acides aminés séléniés (sélénocystéine, sélénométhionine). Le sélénium est apporté par l'alimentation, il est absorbé dans l'organisme, au niveau du tube digestif, et plus spécifiquement au niveau du duodénum, en fonction de sa forme chimique :

- Le sélénium élémentaire n'est pas absorbé, il est irritant pour la muqueuse.
- Le sélénium organique est absorbé à 90% sous forme de sélénométhionine ou de sélénocystéine.

- Le sélénium minéral est absorbé totalement sous forme de sélénate ou à 50% pour le sélénite. Chacune des formes organiques ou inorganiques présente un métabolisme différent, comme le montre la figure 7.

Une fois absorbé, les formes chimiques sont captées par le foie et les globules rouges. Le sélénium va se distribuer dans quasiment tous les organes, mais s'accumule principalement dans le foie, le rein et le muscle.

Dans un premier temps, il peut être incorporé de façon non spécifique lorsque la séléénométhionine, acide aminé sélénié remplace la méthionine, acide aminé soufré, dans la biosynthèse des protéines. Il est dégradé en séléniure d'hydrogène.

Puis, la sélélocystéine est, elle aussi, dégradée en séléniure d'hydrogène.

Le sélénite se conjugue au glutathion pour également former le séléniure d'hydrogène.

Le séléniure d'hydrogène peut alors suivre deux voies métaboliques :

- soit il entre dans la composition des séléloprotéines
- soit il est métabolisé en dérivés méthylés, qui sont éliminés par le rein (à 60%) ou par voie pulmonaire.

C'est le sélénium sous forme de sélélocystéine (21ème acide aminé) qui va s'incorporer dans les séléloprotéines, par l'intermédiaire d'un acide ribonucléique de transfert (ARNt) spécifique. La sélélocystéine a la particularité d'être codée par un codon UGA, codon normalement considéré comme un codon stop. Le rôle biologique du sélénium est déterminé par les séléloprotéines.

Cet élément est éliminé en grande partie par les fèces et les urines. Il peut secondairement être éliminé par la transpiration et l'expiration.

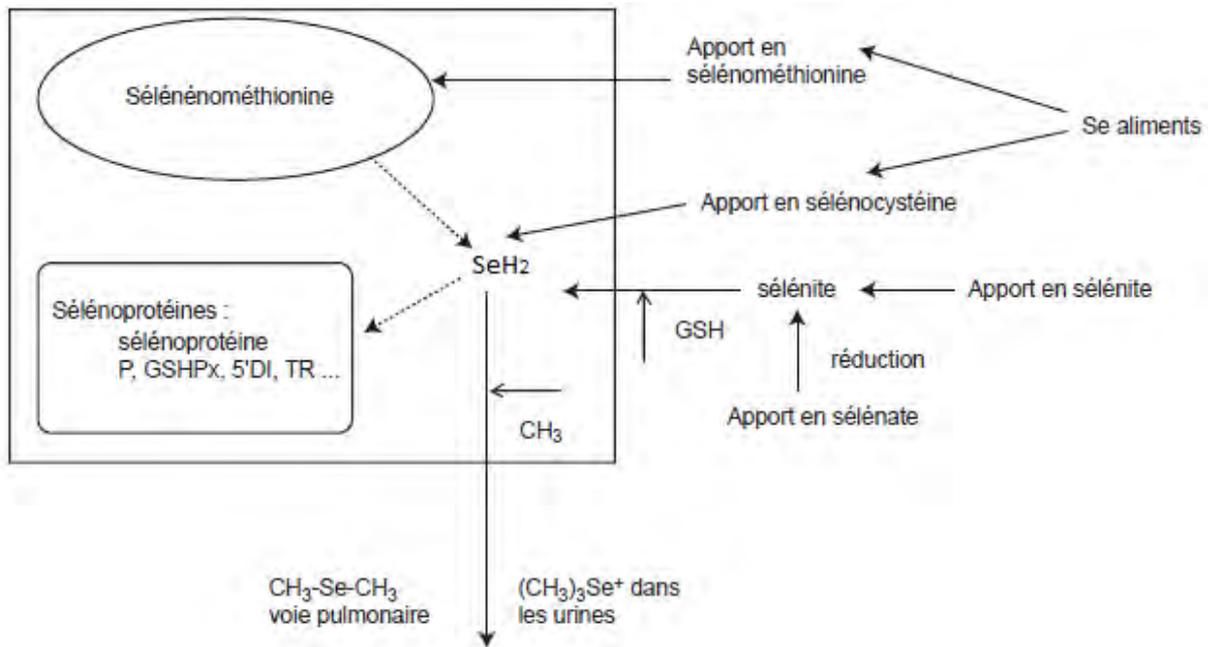


Figure 7 : Voies métaboliques des différentes formes d'apport en sélénium.

(Ducros et Favier, 2004)

### III.3.3 Rôle biologique du Sélénium

Le sélénium, incorporé dans les sélénoprotéines, joue un rôle clé dans la protection de l'organisme contre l'attaque radicalaire, complétée par des propriétés immunomodulatrices. Il est également nécessaire à l'action des hormones thyroïdiennes.

Près de 35 sélénoprotéines ont été identifiées, le tableau n°7 suivant les regroupe mais le rôle d'un grand nombre d'entre elles n'est pas encore élucidé.

Tableau 7 : Les sélénoprotéines ayant un rôle biologique connu (Thérond, 2003).

Sélénoprotéines		Fonctions
Glutathion peroxydase	Cytosolique (GSHPx-1)	Enzymes antioxydantes : lignes de défense contre les agressions des radicaux libres de l'oxygène.
	Gastro-intestinale (GSHPx-2)	
	Plasmatique ou extra-cellulaire (GSHPx-3)	
	Membranaire Hydroperoxyde phospholipide (GSHPx-4)	
Désiodases	5'DI	Régulation des hormones thyroïdiennes
	5'DII	
	5 DIII	
Thiorédoxine réductases	TR1	Régénération des systèmes anti-oxydants et maintien de l'état d'oxydoréduction intracellulaire
	TR2	
	TR3	
Sélénoprotéine P		Action anti-oxydante par protection des cellules endothéliales de la peroxydation
Sélénoprotéine oxydoréductase		Régénération de la GSH oxydée, de la thiorédoxine oxydée.
Sélénoprotéine 15kDa		Protège les cellules épithéliales prostatiques par une activité GSH
Sélénoprotéine R		Méthionine R sulfoxyde réductase
Sélénophosphate synthétase 2		Précurseur de la sélénocystéine
Sélénoprotéine W		Fonction musculaire

### **a) Rôle antioxydant**

Cette fonction est due à la fois aux glutathions peroxydases, aux thiorédoxines réductases et à la sélénoprotéine P.

La glutathion peroxydase est formée de 4 sous-unités identiques contenant chacune un atome de sélénium, sous forme de sélénocystéine (Chappuis, 1991).

Les glutathions peroxydases sont des enzymes antioxydantes qui inhibent la production des radicaux libres liés à l'oxygène et luttent contre le stress oxydatif. Seul 1% du sélénium plasmatique se trouve sous glutathion-peroxydase. On compte quatre isoformes de cette enzyme mais elles partagent toutes le même rôle. Elles vont réduire le radical hydroxyle, dérivé du peroxyde d'hydrogène et le radical alkoyle dérivé des hydroperoxydes organiques, en molécule d'eau ou d'alcool.

Leur activité enzymatique est dépendante de l'apport en sélénium, il existe donc un lien étroit entre carence en sélénium et stress oxydant.

Ces enzymes peuvent agir en synergie avec les autres molécules antioxydantes pour retrouver l'équilibre entre oxydants-antioxydants :

- enzymatiques comme la superoxyde dismutase ou la catalase
- comme la vitamine E, C, les caroténoïdes, les composés avec des groupements thiols ;

Cette fonction permet le maintien de l'intégrité membranaire, réduit la propagation des lésions oxydatives supplémentaires sur les lipides, les protéines ou l'ADN, pour limiter le risque associé de pathologies (Ducros et Favier, 2004 et Thérond, 2003).

Une deuxième enzyme, la thiorédoxine réductase a un rôle essentiel en maintenant la thiorédoxine à l'état réduite, à partir de la NADPH. Sous trois isoformes, cette enzyme joue un rôle antioxydant en formant des ponts disulfures intramoléculaires entre résidus cystéine. Elle a la particularité de régénérer la forme réduite de molécules antioxydantes (vitamine C et vitamine E, notamment).

De plus, il a été démontré que la thiorédoxine a un pouvoir stimulant sur la croissance des cellules tumorales, d'où l'intérêt d'obtenir la thiorédoxine à l'état réduite. Le sélénium, à travers cette sélénoprotéine, agit comme co-facteur de cette réaction d'oxydo-réduction. Il participe donc au maintien de la thiorédoxine réduite et par conséquent, à la protection des cellules normales. La carence en sélénium serait bien un facteur de risque du développement tumoral (Ducros et Favier, 2004).

### **b) Rôle immunomodulateur**

Les propriétés anti-radicalaires sont liées aux propriétés immunomodulatrices du sélénium. Il intervient dans les réponses inflammatoires et immunitaires en agissant sur la phagocytose, en régulant la concentration en peroxydes au site inflammatoire, en diminuant la production de leucotriènes et en stimulant l'immunité cellulaire (Ducros et Favier, 2004 et Roussel et al., 2009).

### **c) Rôle dans le fonctionnement de la thyroïde**

Les hormones thyroïdiennes vont notamment agir sur :

- la croissance et le développement du système nerveux central et du squelette,
- la régulation du métabolisme des glucides, lipides et protéines,
- la régulation de la thermogénèse,
- l'augmentation de la pression artérielle, du rythme cardiaque...

Les thyroxines 5'-désiodases I et II sont des enzymes intervenant dans la synthèse des hormones thyroïdiennes. La triiodothyronine T3 (forme active) est formée à partir de la tétraiodothyronine T4 (pro-hormone). Cette réaction est catalysée par les désiodases à sélénium. La désiodase I est présente dans le foie, le rein et la glande thyroïde, alors que la désiodase II se trouve plutôt dans le système nerveux central et la glande hypophysaire. La 5'-désiodase III va convertir la T4 et la T3 en T3 inverse (la reverse triiodothyronine rT3) et en T2 (diiodothyronine) qui vont inactiver les hormones thyroïdiennes (Ducros et Favier, 2004).

**d) Rôle de détoxification** des métaux lourds (Cadmium, Mercure et Plomb) par formation de sélénures biologiquement inactifs et effet activateur du métabolisme des xénobiotiques organiques (Roussel et al., 2009).

### **III.3.4 L'effet de la supplémentation en sélénium sur le vieillissement prématuré.**

Plusieurs facteurs sont responsables d'un déficit en sélénium :

- insuffisance d'apports
- maladies chroniques (cancers, maladies cardio-vasculaires, maladies inflammatoires et problèmes oculaires)
- vieillissement prématuré

- mauvaise absorption (notamment, lors d'une résection importante de l'intestin ou de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou MICI)
- régime adapté dans le traitement des maladies métaboliques (phénylcétonurie) qui est pauvre en sélénium (Thérond, 2003).

Du fait de sa présence dans le site actif des glutathions peroxydases sélénodépendantes et donc de son activité antioxydante, le sélénium est un élément indispensable au cours du vieillissement.

### ***Sélénium, longévité et fonction cognitive***

L'étude EVA (étude du vieillissement artériel) (Akbaraly et al., 2005) a décrit une corrélation entre le taux de sélénium plasmatique et le taux de mortalité chez les personnes âgées. Plusieurs facteurs (âge, sexe, poids, taille, IMC, études supplémentaires, consommation d'alcool et de tabac, diabète, dyslipidémies, fonction cognitive...) sont recherchés chez des hommes et des femmes, sur six périodes de 2 ans.

Durant les 9 ans, 101 décès ont été décomptés. Les causes les plus fréquentes ont été les cancers (44,5%) et les maladies cardiovasculaires (21,8%). Les résultats de l'étude ont dévoilé que le niveau de sélénium plasmatique était plus faible chez les personnes décédées.

Les résultats sur l'évaluation de la fonction cognitive sont détaillés dans l'étude d'Akbaraly en 2007. Les tests neuropsychologiques\* mis en place sont le Mini Mental Statues Examination (MMSE), le Trail Making Test part B (TMTB), le Digit Symbol Substitution (DSS) et le Finger Tapping Test (FTT) afin d'évaluer l'association entre la fonction cognitive et la teneur en sélénium.

Les résultats montrent une corrélation entre la baisse de sélénium plasmatique dans le temps (concentration en sélénium au départ = 1,09  $\mu\text{mol/L}$  et après neuf ans = -0,10  $\mu\text{mol/L}$ ) et la probabilité d'apparition d'un déclin cognitif après 9 ans de test. La baisse du déclin cognitif est évaluée par une perte de 2 points, puis de 3 points pour le MMSE. Les autres tests sont aussi liés à une baisse de la teneur en sélénium.

---

\*Mini Mental States Examination de Folstein (1975) : c'est un test d'évaluation des fonctions cognitive par un questionnaire sur 30 points. Il est à visée diagnostique, pour déterminer une démence, quand le score est inférieur ou égal à 24.

Trail Making Test part B (TMTB) : évaluation de l'attention visuelle, des déficits de flexibilité, de planification, d'inhibition des automatismes ou encore d'un ralentissement moteur.

Digit Symbol substitution test (DSS) : test pour la mémoire avec des substitutions de symboles et de chiffres.

Finger Tapping Test (FTT) : évaluation de la vitesse psychomotrice.

La première cause de déclin cognitif est l'augmentation du stress oxydatif. Le sélénium présent en grande quantité dans le cerveau permet grâce à la glutathion peroxydase et à la sélénoprotéine P de retarder l'apparition de la déficience cognitive. Le faible taux en sélénium serait donc un facteur de risque dans la baisse des fonctions cognitives.

L'essai de Ray (Ray et al., 2006) confirme ces résultats. Basé sur l'étude WHAS (Women's health and aging studies I and II) qui vise à évaluer les causes et l'évolution d'un handicap physique chez des femmes âgées, les auteurs ont voulu étudier le lien entre la mortalité des femmes âgées et le taux de sélénium et de caroténoïdes.

Quatre-vingt-neuf décès (14,1%) sur 632 femmes entre 70 et 79 ans ont été recensés sur un suivi de 60 mois. Le taux de sélénium (1,40  $\mu\text{mol/L}$  chez les personnes décédées et 1,72  $\mu\text{mol/L}$  chez les femmes en vies) et le taux de caroténoïdes (1,43  $\mu\text{mol/L}$  et 1,54  $\mu\text{mol/L}$  respectivement) sont plus faibles chez les personnes décédées ( $P= 0,005$ ). Les causes de mortalité sont à 32,6% des maladies cardiaques, à 18% des cancers, à 9% des accidents vasculaires cérébraux.

Cette étude nous révèle qu'un taux bas de sélénium ou de caroténoïdes semblerait être un facteur de risque de mortalité chez la femme âgée.

Même s'il est prématuré de dire que le sélénium est un indicateur de longévité, ces résultats exposent un de ces atouts sur le maintien de la santé chez la personne âgée.

### ***Sélénium et cancer***

Selon plusieurs études, l'augmentation du statut sélénié serait en relation avec la baisse de l'incidence de certains cancers. Mais, les essais utilisant du sélénium en monothérapie sont peu nombreux et son efficacité dans la prévention des cancers reste à déterminer (Roussel et al., 2009).

Dans l'étude NPC (Nutritional Trial Prevention of Cancer) aux États-Unis, une supplémentation en sélénium de 200  $\mu\text{g}$  par jour, pendant 7 ans, chez 1312 patients, a réduit l'incidence globale des cancers et de la mortalité par cancer. Une baisse significative de l'incidence des cancers du poumon, colo-rectal et de la prostate a été constatée, mais pas pour les cancers cutanés, qui est le critère principal de recherche (patients avec antécédents de carcinome baso-cellulaire ou épidermoïde de la peau) (Duffiel et al., 2002). La figure suivante n°8 détermine que l'incidence globale des cancers est en baisse chez les patients supplémentés en sélénium, par rapport aux patients supplémentés par du placebo, tout en notant une augmentation de l'incidence en fonction du temps.

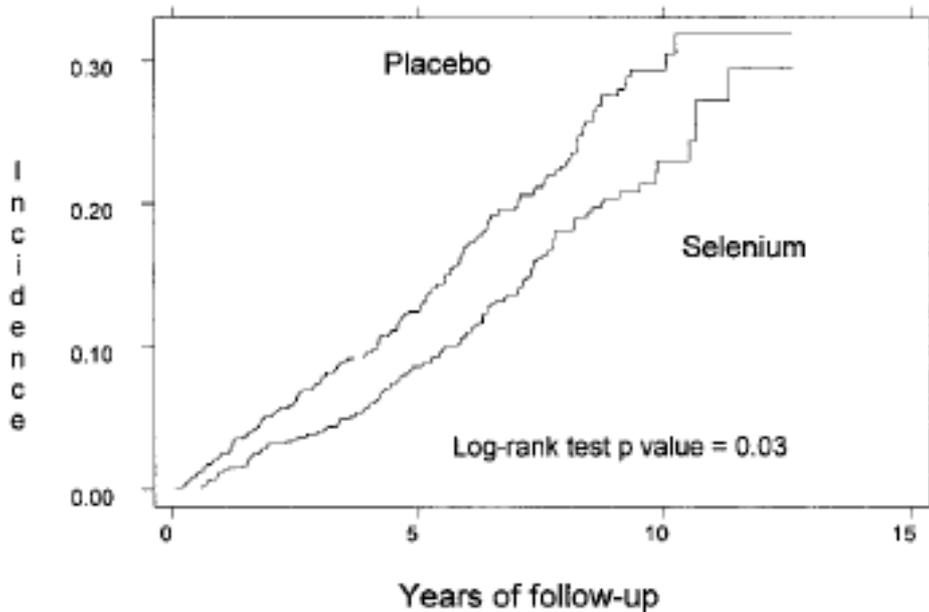


Figure 8 : Incidence globale de cancers en fonction du temps chez les patients supplémentés en sélénium ou par un placebo (Duffiel et al., 2002).

En France, l'étude SUVIMAX (Supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants) menée en 1994, par Serge Hercberg, directeur de l'unité *Inserm Épidémiologie nutritionnelle*, a testé l'effet d'un apport en micronutriments antioxydants à doses nutritionnelles sur l'incidence des cancers, des cardiopathies ischémiques et sur la mortalité. Pendant 8 ans, 13 017 hommes et femmes de 35 à 60 ans ont ingéré tous les jours, soit des capsules de vitamines et de minéraux antioxydants, soit des capsules de placebo. Une capsule contenait 6 mg de  $\beta$ -carotène synthétique, 120 mg de vitamine C, 30 mg de vitamine E synthétique, 20 mg de Zinc et 100  $\mu$ g de Sélénium.

Les résultats ont montré qu'une supplémentation en antioxydants sur l'incidence des maladies cardiovasculaires n'a aucun effet. Seul un impact de la supplémentation sur l'incidence des cancers et sur la mortalité chez les hommes, uniquement, est rapporté. Chez les femmes, dont le statut initial en antioxydants est meilleur que celui des hommes, l'effet de la supplémentation n'est pas significatif.

À long terme, cet essai a permis d'établir une banque de données sur l'alimentation et la santé des adultes en France. Cette étude de polysupplémentation ne peut pas confirmer que le sélénium, seul, a des effets anti-carcinogènes. Mais les résultats sont tout de même encourageants (Hercberg, 2006)

Plus récemment, l'étude SUVIMAX 2 a regroupé 8315 personnes (4907 femmes et 3408 hommes) entre 45 et 74 ans. Elle étudie les relations entre les comportements alimentaires globaux et les facteurs nutritionnels spécifiques (vitamines et oligo-éléments, antioxydants, folates et vitamines B, AGPI  $\omega$ 3,...). Elle permet de déterminer le rôle de l'alimentation sur la qualité du vieillissement et le développement des pathologies. Les premiers résultats ne sont pas encore parus (Hercberg, 2006).

L'effet anticarcinogène passerait par le rôle des sélénoprotéines (par la protection antioxydante), mais également par celui des métabolites du sélénium, présentant un effet protecteur à différents stades de la carcinogénèse.

L'action des métabolites dépend de la dose et de la forme chimique. À faibles doses, le séléniure d'hydrogène permet la synthèse des sélénoprotéines, stimule les défenses immunitaires et module la prolifération cellulaire. À doses plus élevées (mais pas toxiques), le séléniure d'hydrogène et le méthylsélénol agiraient en inhibant la croissance et l'invasion des cellules tumorales et en inhibant l'angiogénèse. L'efficacité du sélénium, dans la prévention de certains cancers, à des doses supra-nutritionnelles, serait ainsi due aux métabolites formés, comme le résume la figure 9 (Zeng et al., 2008).

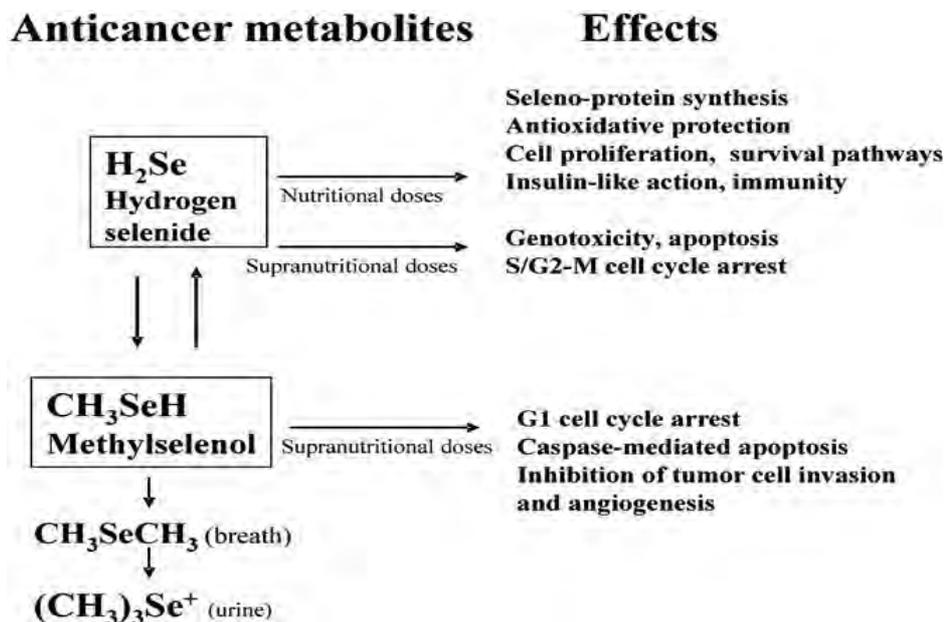


Figure 9 : Effets cellulaires proposés du séléniure d'hydrogène et du méthylsélénol.  
(Zeng et al., 2008)

## **Sélénium et immunité**

La capacité du sélénium à potentialiser les fonctions immunitaires est requise chez la personne âgée. Un déficit en sélénium occasionne un dysfonctionnement du système immunitaire ; les deux types d'immunité, humorale et à médiation cellulaire pouvant être affectées (Théron, 2003).

Une supplémentation en sélénium sous forme de sélénite de sodium, à la dose de 200 µg par jour pendant 8 semaines, chez des sujets sains non carencés, a montré un pouvoir immunostimulant. Les lymphocytes prélevés ont répondu plus intensément à une stimulation antigénique, et leur capacité à se transformer en lymphocytes cytotoxiques et à détruire les cellules tumorales a été plus importante (accroissement de 118% par rapport aux valeurs de bases). L'activité des cellules natural killer a également augmenté de 82%. Le sélénium améliore donc l'expression des récepteurs à l'interleukine 2 (cytokine régulatrice de la prolifération cellulaire), situés à la surface des lymphocytes activés et des cellules *natural killer* (Kiremidjian et al., 1994).

La carence en sélénium est favorable à la survenue ou la progression de certaines infections virales. Une dernière étude (Beck et al., 2007) a repéré une corrélation entre l'état nutritionnel d'un organisme et la survenue d'une infection virale.

Dans la maladie de Keshan, il semblerait qu'un virus *Coxsachie* soit un cofacteur dans le développement de la cardiomyopathie. Les auteurs ont mis en place un modèle animal afin de mimer cette maladie. Les souris carencées en sélénium, inoculées par une souche peu pathogène du virus *Coxsachie* (CVB3/0) développent une cardiomyopathie, proche de la forme humaine. Des mutations génomiques ont transformé la forme peu pathogène en une forme cardiovirulente du virus. Le caractère irréversible de la mutation a été démontré par l'observation des lésions cardiaques apparues chez d'autres souris non déficientes en sélénium. Une étude similaire (Beck et al., 2007) chez la souris incapable de produire de la glutathion peroxydase (souris Gpx1 knock-out) a montré que cette enzyme était essentielle à la prévention des lésions oxydatives du génome de l'ARN viral responsables des mutations conférant la cardiovirulence.

Il semble donc probable que la carence en sélénium, comme celle en vitamine E, liée à l'augmentation du stress oxydant, induise des mutations dans le génome de certains virus et augmente leur virulence. Ces expérimentations pourraient, peut-être, être appliquées aux autres virus à ARN (poliovirus, virus de l'hépatite, virus de la grippe et HIV) (Roussel et al., 2009).

Centre actif de nombreuses sélénoprotéines, le sélénium est un oligo-élément essentiel en santé humaine et notamment, chez la personne âgée. Il aurait des propriétés anticancéreuses et il est impliqué dans les fonctions immunes et dans les systèmes de défense antioxydant (longévité et lutte contre le déclin cognitif), comme le zinc.

### **III.4 Le zinc**

Le mot « zinc » dérive de l'ancien allemand « zinke », qui signifie pointe acérée ou dent, du fait de la forme de certaines particules du zinc <sup>2</sup>.

Le rôle du zinc en pathologie humaine a été mis en évidence par Prasad, en 1958. Il découvrit la présence d'une carence en zinc chez 11 patients souffrant de troubles similaires (nanisme, hypogonadisme, hépato-splénomégalie et anémie par carence en fer) faisant suite à un régime particulier de pain de froment et très peu de protéines animales (Seve, 2002).

C'est l'oligo-élément, après le fer, le plus quantitativement important dans notre organisme. Il est essentiel et agit comme cofacteur enzymatique dans de nombreux processus métaboliques de l'être humain <sup>2</sup>.

#### **III.4.1 Source, besoins et apports alimentaires**

Les besoins en zinc sont estimés à 15 mg par jour chez l'adulte et à **12 mg** par jour chez la personne âgée de plus de 75 ans.

Le zinc est l'oligo-élément le plus sensible au déficit, du fait des nombreuses interférences alimentaires (Seve, 2002 et Roussel et al., 2009).

Il est présent en grande quantité dans les aliments d'origine animale : viandes, poissons, fruits de mer (huîtres), abats. Les céréales complètes, les légumineuses telles que lentilles et graines de soja et les légumes secs (amandes, noix) en contiennent également. Par contre, nous le retrouvons en faible quantité dans les légumes verts, le sucre, les fruits, les boissons (Seve, 2002).

De plus, la biodisponibilité du zinc et sa teneur dans l'organisme ne dépend pas uniquement des apports (aliments riche en zinc). En effet, beaucoup de facteurs et de situations physiologiques peuvent influencer la résorption du zinc :

- Facteurs inhibant l'absorption en zinc : l'acide phytique (dans le soja), phosphates, fibres alimentaires (cellulose, hemicellulose, lignine), caséine, hautes doses de fer, cuivre et calcium.
- Facteurs stimulants l'absorption en zinc : lactose, vin, EDTA, ligand du zinc dans le lait, protéines animales, acides aminés (histidine, cystéine), acides organiques (citrate) et peptides.

Remarque : Le calcium n'a pas d'effet direct sur l'absorption, mais associé à l'acide phytique, il peut affecter cette absorption.

Le cuivre comme le fer exercent un effet compétitif sur l'absorption en zinc. Avec le cuivre, les apports alimentaires entraînent rarement des doses nécessaires à l'apparition de cet effet. Alors que le fer est un vrai antagoniste, cette interaction apparaît pour les formes minérales de fer, mais pas avec le fer de l'hémoglobine.

Les céréales sont riches en zinc, mais un régime à base de pain complet, peut donner lieu à une carence, due aux effets chélateurs puissants de l'acide phytique et des fibres végétales de blé (Seve, 2002).

### **III.4.2 Métabolisme (Chappuis, 1991 et Seve, 2002).**

Le contenu en zinc dans l'organisme est d'environ 2,5 grammes. Les organes les plus riches sont la prostate, les cheveux, les os, les muscles et les yeux.

L'absorption du zinc se fait au niveau de l'intestin grêle et plus précisément au niveau du jéjunum. Lors d'un repas, le zinc semble être capté au niveau de la bordure en brosse de l'épithélium digestif par des acides aminés (cystéine) mais le mécanisme n'est pas encore totalement élucidé (cf figure 10).

Dans la cellule intestinale, le zinc rejoint le pool de zinc labile dont une partie va se fixer sur des enzymes ou des protéines membranaires. L'oligo-élément est présent dans plus de 200 métalloprotéines et métalloenzymes, ce qui lui confère de nombreux rôles physiologiques. L'autre partie va, soit se déplacer vers la membrane basolatérale pour aller dans le sang, soit se fixer à des protéines de petit poids moléculaire : les métallothionéines (MT).

Les MT sont caractérisées par un faible poids moléculaire, une teneur importante en métal, une composition en acides aminés (en cystéine notamment) et une seule séquence d'acides aminés de type Cys-X-Cys. Elles contrôlent la biodisponibilité des

métaux essentiels comme le cuivre et le zinc et modulent la toxicité des métaux lourds comme le cadmium, ce qui explique en grande partie l'interaction cuivre-zinc. Elles ont le rôle de tampon modifiant la vitesse d'excrétion du zinc. Les métallothionéines transportent le zinc et permettent son stockage dans les organes comme le foie en particulier.

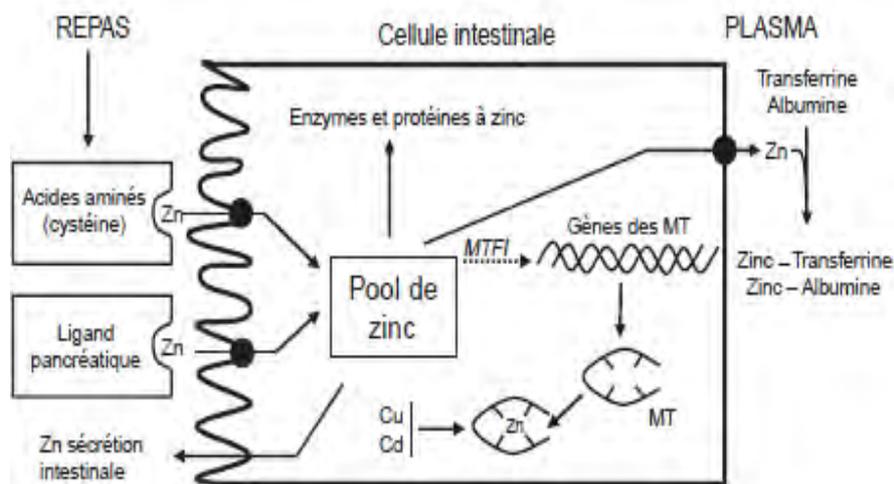


Figure 10 : Mécanisme de l'absorption du zinc (Seve, 2002).

Il n'y a pas de réserve notable en zinc ; un apport alimentaire régulier est alors important. Pour maintenir un stock normal de zinc, l'organisme doit en trouver chaque jour dans la nourriture en quantité suffisante pour remplacer ce qu'il a éliminé. En effet, la quantité de zinc que doit apporter la ration alimentaire est supérieure à celle que l'organisme élimine réellement. L'organisme adapte son rendement d'absorption aux taux de zinc alimentaire. L'absorption du zinc à jeun est de 60%, alors qu'au cours d'un repas, elle diminue à 20-30%.

98% du zinc sont localisés au niveau intracellulaire et 0,1 % du zinc se trouve dans le sérum. Le transport du zinc sérique est assuré, dans la majorité des cas, soit par l'alpha-2-macroglobuline (20%), soit par l'albumine (65%). Il peut également être lié à la transferrine, à une glycoprotéine riche en histidine ou à l'alphafoetoprotéine.

La majeure partie du zinc absorbée se retrouve également dans le foie et suit différentes voies :

- il peut se lier sur les métalloprotéines ou métallo-enzymes à zinc pour assurer le fonctionnement de l'hépatocyte.

- Il peut être stocké sur des métallothionéines.
- Il peut être excrété vers le plasma ou par voie biliaire.

L'excrétion fécale est prépondérante (90%). L'excrétion rénale est une voie mineure d'élimination (10%), elle peut être exacerbée dans des circonstances pathologiques.

### III.4.3 Rôles du zinc dans l'organisme

#### III.4.3.1 Rôle biochimique (Chappuis, 1991 et Seve, 2002)

##### a) Dans les métallo-enzymes

L'atome de zinc est présent dans plus de 200 métallo-enzymes ; il peut donc agir de différentes manières sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. En annexe n°5 est présentée une liste partielle des métalloenzymes à zinc.

Tout d'abord, il peut être directement impliqué dans la réaction catalytique induite par l'enzyme. Le zinc va catalyser des réactions de déshydrogénation ou de déshydratation.

Exemple : Le zinc est un constituant de l'anhydrase carbonique (lyase) qui catalyse l'hydratation du CO<sub>2</sub> et donc participe à son élimination et son incorporation. Elle joue un rôle important dans le maintien de l'équilibre acide-base et on la retrouve dans les globules rouges.

Dans un second temps, le métal peut rentrer dans la stabilisation de la structure de la protéine : on parle de rôle structural.

Exemple : L'aspartate transcarbamylase (transférase) catalyse la condensation du carbamylphosphate avec le L-aspartate pour donner le carbamyl-L-phosphate qui est le précurseur de la synthèse des pyrimidines. Elle contient six atomes de zinc dont la suppression induit une impossibilité de ré-association des monomères.

Puis, le zinc peut être actif en tant que modulateur quand il n'est pas essentiel à l'activité de l'enzyme, ni à la stabilisation de la protéine (exemple : la leucine aminopeptidase, une hydrolase).

Enfin, certains sites de fixation du zinc dans les métalloenzymes ne sont ni directement impliqués dans les propriétés catalytiques, ni essentiels au maintien de la structure quaternaire de l'enzyme (bien qu'il la stabilise). Ne connaissant pas la manière d'agir du métal, il est dans ce cas désigné comme non-catalytique. La phosphatase alcaline (hydrolase) et la superoxyde dismutase contiennent des atomes de zinc.

### **b) Dans le métabolisme d'hormones**

Le zinc est soit un cofacteur d'enzymes de synthèse d'hormones (exemple : la 5 $\alpha$  réductase), soit il peut stabiliser la structure tertiaire d'hormones peptidiques pour conférer une forme active (exemple : insuline), soit il est nécessaire à l'action des récepteurs membranaires.

### **c) Dans l'expression des gènes et dans la transcription de l'ADN**

Ce métal agit sur le métabolisme des acides nucléiques par les enzymes dont il est le cofacteur : ADN ou ARN polymérases, ARNt synthétases, transcriptases reverses, thymidine kinase. En l'absence de zinc, la molécule perd la possibilité de se fixer sur l'ADN.

Rappel : L'ADN cellulaire est formé d'une succession de gènes. Chaque gène pourra être transcrit en molécule d'ARN par une enzyme, l'ARN polymérase ; cet ARN servira de modèle pour donner une protéine spécifique. Pour être transcrit, le gène nécessite d'être activé par un facteur de transcription. Celui-ci activera le gène en se fixant sur une séquence particulière de l'ADN, le promoteur, situé en amont du gène à transcrire.

Le zinc est nécessaire à la forme active de très nombreux facteurs de transcription. Ils vont reconnaître la région spécifique du promoteur grâce à de petits prolongements particulièrement riches en zinc : ce sont les doigts de zinc, constituant une des principales structures de liaison à l'ADN. Les atomes de soufre de la cystéine et les azotes des histidines, liés à un atome de zinc, forment un complexe. Cette complexation entraîne un repliement de la chaîne peptidique, nécessaire à la reconnaissance de l'ADN.

### **III.4.3.2 Rôle physiologique**

Le zinc est impliqué dans la plupart des métabolismes de synthèse et de dégradation des glucides, des lipides, des protéines et des acides nucléiques.

De par sa présence dans tout l'organisme, ce métal est donc actif au niveau :

#### **a) Croissance et multiplication cellulaire**

Un déficit en zinc perturbe la croissance cellulaire et la multiplication cellulaire en phase S de la mitose. La liaison entre le zinc et les enzymes clés de la réplication de l'ADN et de la transcription de l'ARN explique ce mécanisme.

Le zinc est impliqué dans la croissance humaine. Des anomalies de la croissance osseuse (retard de croissance) peuvent être causées par une insuffisance d'apport en zinc.

Cet effet peut s'expliquer par la perturbation de nombreuses enzymes (phosphatases alcalines, collagénases et ARN polymérase). De plus, ce métal est un cofacteur essentiel pour l'activité de l'hormone de croissance GH (Chappuis, 1991 et Seve, 2002).

### **b) Intégrité cutanée et cicatrisation**

Le zinc est efficace dans le traitement de l'acné et dans les phénomènes de cicatrisation, de par son rôle dans la synthèse des protéines comme le collagène et la kératine, et son effet sur la prolifération des fibroblastes. Il joue également sur le métabolisme de la cystéine (acide aminé important pour le développement des ongles et des cheveux).

Il est nécessaire au bon fonctionnement cutané comme en témoigne l'acrodermatite entéropathique (affection génétique liée à une mauvaise absorption intestinale du zinc provoquant d'importantes lésions cutanées) (Chappuis, 1991 et Seve, 2002).

### **c) Protection contre les radicaux libres**

Le mécanisme de la production des radicaux libres est rappelé en annexe 4.

Le zinc est un antioxydant important au niveau de trois mécanismes :

- Il est le cofacteur avec le cuivre de la superoxyde dismutase, enzyme clé piégeant les ions superoxydes.
- Il a une action anti-radicalaire directe sur la formation du radical hydroxyle. Il peut aussi s'opposer aux réactions non enzymatiques catalysées par le fer (Réaction de Fenton) produisant le radical hydroxyle.
- Il stabilise les membranes en se couplant aux groupes thiol et leur évite de réagir avec le fer. Il maintient une concentration élevée en métallothionéines, riches en SH, ce qui équivaut à une fonction piègeur de radicaux libres (Seve, 2002).

### **d) Métabolisme osseux**

Une carence en zinc peut provoquer des anomalies osseuses. Elles sont en relation avec une baisse des phosphatases alcalines (nécessaire à la calcification), du nombre des ostéoblastes et des chondrocytes, ainsi qu'une réduction de la multiplication des fibroblastes osseux (Seve, 2002).

### **e) Immunité**

Le zinc est indispensable au bon fonctionnement du système immunitaire. Un déficit en zinc perturbe notamment l'immunité cellulaire, par son action sur le métabolisme des nucléotides terminaux (prolifération lymphocytaire) et sur la synthèse d'ADN. C'est un agent mitogène des lymphocytes T et un cofacteur de nombreux médiateurs (lymphokines, transferrine, thymuline).

La thymuline est constituée de zinc : il est indispensable à l'expression de l'activité biologique de l'hormone. La thymuline permet la maturation des lymphocytes T, et stimule les fonctions immunitaires T dépendantes comme la toxicité allogénique, la fonction suppresseur et la production d'interleukine 2 (Seve, 2002).

### **f) Fonction cérébrale**

Le cerveau contient une teneur élevée en zinc. Il existe une barrière homéostatique régulant les taux cérébraux de zinc au niveau des plexus choroïdes.

Ce pool de zinc est distribué dans le cerveau antérieur (cortex et structures limbiques) et notamment dans l'hippocampe ; régions destinées aux fonctions d'apprentissage et de mémoire. Au niveau cellulaire, il est présent dans les terminaisons axoniques de nombreux neurones excitateurs du système nerveux central (SNC) : on parle de « neurones zincergiques ». Il va s'accumuler dans les vésicules pré-synaptiques des neurones glutaminergiques. Son mécanisme d'action n'est pas exactement défini, mais le zinc pourrait agir comme neurotransmetteur et neuromodulateur des récepteurs glutaminergiques et aurait un effet sur l'humeur (Bohic et al., 2011).

Les personnes carencées en zinc sont souvent léthargiques et une diminution de la zincémie a été signalée chez des personnes atteintes de troubles mentaux (schizophrénie) (Roussel et al., 2009).

### **g) Inflammation**

Le zinc permet la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, en activant la phospholipase A2, la lipo-oxygénase et la cyclo-oxygénase, d'où son importance dans la réaction inflammatoire.

Le zinc présente aussi un rôle dans la reproduction et la fertilité (abaissement de la 5-alpha dihydrotestostérone) et dans les fonctions de gustation (la gustine est une hormone à zinc) et de vision.

### **III.4.4 Anomalies du métabolisme du zinc**

#### **III.4.4.1 La surcharge en zinc**

Les cas d'intoxications aiguës ou chroniques sont rares. La limite supérieure de sécurité européenne d'apport en zinc est de 25 mg par jour, voire 30 mg par jour. Un apport de 30 mg par jour sur une longue période n'est pas recommandé car des perturbations du métabolisme du fer, du cuivre, des baisses de cholestérol HDL, et des augmentations des lipoperoxydes avec un effet négatif sur l'immunité apparaissent (Seve, 2002 et Roussel, 2009). Le zinc peut devenir très toxique à des doses supérieures à 150 mg/jour.

De plus, l'administration de zinc par voie orale même à des doses faibles est souvent responsable d'un goût métallique et amer et de troubles gastriques (nausées et vomissements, dyspepsie, brûlures gastriques et diarrhées). Ces troubles sont plus fréquents quand le zinc est administré sous forme de sels, plutôt que sous forme chélatée (Chappuis, 1991).

#### **III.4.4.2 La carence en zinc**

Elle est retrouvée chez environ deux milliards de personnes : notamment, dans les pays du tiers monde où les céréales sont la principale source de nourriture, mais également dans nos sociétés modernes en raison des habitudes alimentaires.

De plus, il n'est pas facile de consommer la quantité suffisante de zinc dans notre alimentation : nous n'absorbons que 20 à 40% de zinc dans les aliments (soit 8 à 10 mg par jour) et de nombreuses associations interfèrent au niveau de l'absorption (calcium, phosphore, cuivre et fer) (Seve, 2002).

Un apport insuffisant, un défaut d'absorption (pancréatites, Maladie de Crohn, résections intestinales, alcoolisme), une excrétion accrue de zinc (pathologies post-traumatiques, syndromes infectieux), une cause iatrogène ou des prédispositions génétiques sont les étiologies les plus fréquentes.

Certains médicaments possèdent des propriétés chélatrices du zinc, augmentant les pertes urinaires : la D-pénicillamine, les anti-métabolites (mercaptapurine, adriamycine), les anti-convulsivants (valproate de sodium, phénytoïne), les diurétiques (chlorothiazide), les IEC (captopril), les antibiotiques (tétracyclines) et les antituberculeux (ethambutol, izoniazide) (Chappuis, 1991). Les signes d'une carence sont une hypoguesie (diminution de la sensibilité gustative), une hypoosmie (diminution de l'olfaction) ou des troubles cutanéomuqueux avec retard de cicatrisation. Des troubles endocriniens, un retard de

croissance, une anorexie, une baisse de l'immunité peuvent être aussi retrouvés (Apflebaum, 2009).

### **III.4.5 La supplémentation en zinc chez la personne âgée**

Chez le sujet âgé et en particulier malnutri, l'insuffisance d'apport en zinc est fréquente. Les causes précédemment citées et les modifications physiologiques au cours du vieillissement en sont responsables.

Chez des sujets malades qui ont des pertes accrues par fuite urinaire (hypermétabolisme, diabète, diurétiques), des pertes cutanées (ulcères, escarres) ou des pertes digestives (diarrhées), une augmentation des besoins en zinc est à prendre en compte (Apfelbaum, 2009).

Un conseil nutritionnel adapté devient alors un objectif de santé publique et le bénéfice d'une supplémentation en zinc mérite d'être approfondi.

Les déficits sont très différents si le sujet âgé vit à domicile ou en institution. En effet, la carence en zinc est plus fréquente chez le sujet âgé en institution et plus rare chez le sujet âgé à domicile (Roussel et al., 2009).

L'étude « the Zenith study » a comparé les apports et le statut en zinc chez deux groupes d'Européens, vivants à domicile (n=387) : 188 sujets d'âge compris entre 55 et 70 ans et 199 sujets de plus de 70 ans. L'apport en zinc dans les deux groupes est quasiment le même, avec une moyenne de 11 milligrammes par jour, correspondant aux doses recommandées. Chez les personnes présentant des apports en dessous des recommandations, le pourcentage de déficit d'apport est plutôt faible : 3,20% chez les sujets d'âge moyen et 3,55% chez les sujets plus âgés.

La zincémie était similaire dans les deux groupes (respectivement 12  $\mu\text{mol/L}$  et 13  $\mu\text{mol/L}$  chez les sujets de plus de 55 ans et de plus de 70 ans). Les déficits biologiques avec un taux de zinc inférieur à 10,7  $\mu\text{mol/L}$  concernaient seulement 4,8% des sujets de plus de 55 ans et 5,6% des sujets de plus de 70 ans. La personne âgée en apparente bonne santé et vivant à domicile présente peu de déficit en zinc (Andriollo-Sanchez et al., 2005).

Au contraire, chez les sujets âgés institutionnalisés, les apports quotidiens en zinc sont faibles, de l'ordre de 5,6 mg/jour chez des femmes hospitalisées, âgées entre 76 et 99 ans. Ces données sont déterminées par la méthode des repas dupliqués qui consiste à prélever une portion d'aliments identique à celle qui est effectivement consommée par diverses populations et à en analyser la teneur en zinc, sélénium ou cuivre.

Dans cette étude, 38 % des patients présentent une zincémie en dessous des valeurs nutritionnelles recommandées (Schmuck et al., 1996).

Les déficits biologiques sont variables mais fréquents. En effet, une seconde étude montre que seul 28 % sur 55 patients hospitalisés en gériatrie présentent une zincémie inférieure à 10,7 mmol/L. Des infections respiratoires et des insuffisances cardiaques ont été observées chez les patients déficients en zinc (Pepersack et al., 2001).

### **Zinc et immunité**

Les déficits biologiques en zinc chez la personne âgée ont pour principale conséquence une baisse des fonctions immunitaires, sources de surinfections. Le zinc est un oligo-élément immuno-modulateur : il assure l'intégrité des mécanismes de défense de l'organisme.

C'est Prasad et ses collaborateurs qui ont mis en évidence le bénéfice d'une supplémentation sur l'immunité. Chez 118 personnes âgées en bonne santé, treize présentent un déficit en zinc. Une supplémentation de 30 mg par jour de zinc est apportée. Il en suit une augmentation de l'activité de la thymuline sérique et de la production de IL-1. De plus, une amélioration de la réponse au test cutané avec des antigènes est observée, après la supplémentation (Prasad et al., 1993).

Une seconde étude, en 2000, confirme que l'activité de la thymuline diminue lors d'une carence en zinc et est augmentée après supplémentation. Le dosage de la thymuline peut donc être un bon critère de diagnostic du déficit en zinc. La carence en zinc est également associée à un déséquilibre des fonctions Th1 et Th2 (lymphocytes T auxiliaires, intermédiaires de la réponse immunitaire qui se lient à un antigène et secrètent des cytokines) (Prasad, 2000).

Cependant, certains essais ne montrent pas l'effet spécifique du zinc sur l'immunité mais l'effet bénéfique de l'association de deux oligo-éléments, le zinc et le sélénium, à doses modérées. Réalisée sur 725 sujets âgés institutionnalisés de plus de 65 ans, le but de cette étude est d'analyser l'impact de la supplémentation en oligo-éléments et/ou en vitamines sur l'immunité et sur l'incidence des infections.

Chaque jour, pendant un an, les patients ont ingéré une capsule contenant soit des éléments-traces (20 mg de Zinc et 100 µg de Sélénium), soit des vitamines (120 mg de vitamine C, 6 mg de β-carotène et 15 mg de vitamine E), soit un mélange oligo-éléments/vitamines, soit du placebo. La correction du déficit en micronutriments n'est apparue qu'après 6 mois de supplémentation et a été maintenue tout au long de l'année.

Les résultats montrent un titre d'anticorps après le vaccin de la grippe plus élevé dans le groupe ayant reçu les oligo-éléments seuls ou associés aux vitamines. Au bout du 28ème jour et du 90ème jour, un nombre plus élevé de patients sont protégés sérologiquement dans le groupe supplémenté en oligo-éléments seuls (44,1%) ou associés aux vitamines (30%), contre 27,7% pour le placebo et 12,1% pour les vitamines seules (cf tableau 8). Après 270 jours de supplémentation, on remarque que la séroprotection des patients a largement diminué.

Les oligo-éléments, dont le zinc, permettraient d'activer le système immunitaire d'un individu. Les vitamines, quant à elles, n'auraient pas d'action favorable sur l'immunité.

Tableau 8 : La séroprotection des patients après le vaccin de la grippe.  
(Girodon et al., 1999)

Supplément*	Seroprotected Patients, A/Beijing/32/92/(H3N2), %			
	Day 28	Day 90	Day 180	Day 270
P	27.7	31.4	25.7	21.8
T	44.1†	43.2†	36.1	29.4
V	12.1	11.7	8.8	6.0
VT	30.0†	33.3†	16.1	6.4

\*trace element effect ( $p < 0,05$ )

*P placebo ; T éléments-traces ; V vitamines ; VT vitamines + éléments-traces*

Par ailleurs, le nombre de patients sans infection respiratoire était plus élevé dans le groupe recevant les oligo-éléments seuls (64,8%). Cependant, la supplémentation des quatre groupes ne semble avoir aucune incidence sur les infections urogénitales.

Ainsi, à des doses modérées de zinc (20 mg), on note une amélioration significative de la réponse immunitaire chez le sujet âgé (Girodon et al., 1999).

### **Zinc et fonctionnement cérébral**

Dans le tissu nerveux, le zinc, comme le fer et le cuivre sont présents en grande quantité ; leur concentration est finement régulée. Il participe à la structure et au bon fonctionnement cérébral. Une carence ou un excès peuvent aboutir à des dommages cellulaires ou des altérations des performances cognitives. Des travaux ont montré qu'un déficit en zinc provoquait des troubles neurologiques et comportementaux variés (Bohic et al., 2011).

L'étude Zincage a étudié la relation entre le statut en zinc, certains aspects psychologiques (fonction cognitive, humeur et stress) et l'alimentation, dans cinq pays Européens, entre quatre groupes de sujets âgés (60-69 ans/ 70-74 ans/ 75-79 ans/ 80-84 ans). Les fonctions cognitives sont évaluées par le MMSE ; l'humeur par le « Geriatric Depression Scale » ou GDS (il identifie les symptômes dépressifs d'un sujet âgé, on parle de dépression quand le score est  $>$  ou  $=$  à 5 sur 15 items) ; la perception du stress « Perceived Stress Scale » ou PSS, déterminée par des questions sur les sentiments et les pensées durant le mois passé (on parle de haut niveau de stress quand le score est supérieur à 28 sur 56).

Les résultats mettent en évidence une corrélation entre les apports en zinc inférieur à 10 mg/j ou une zincémie inférieure à 11  $\mu\text{mol/L}$  et un déclin cognitif. Les valeurs sont assez variables entre les pays. 31 % des patients présentaient un déficit en zinc.

En conclusion, les fonctions physiologiques sont liées à une carence en zinc, en raison d'une consommation réduite d'aliments riches en zinc. Ce phénomène est plus visible en Grèce et en Pologne, qu'en Italie ou en France, où l'on consomme une variété importante d'aliments riches en zinc (Marcellini et al., 2006).

Mais cette relation entre statut en zinc et déclin cognitif n'est pas retrouvée chez tous les auteurs. En effet, une étude avec une large cohorte ( $n=2100$ ), réalisée chez des personnes âgées entre 61 et 87 ans, n'a montré aucun résultat sur les fonctions cognitives, lors d'une supplémentation en zinc (80 mg) ou en cuivre (2 mg), en antioxydants ou lors de l'association des deux (Yaffe et al., 2004).

Paradoxalement, un effet neurotoxique du zinc en excès peut être retrouvé. Une élévation de la concentration en zinc dans le cerveau est retrouvée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Les deux caractéristiques de cette pathologie sont une apparition de plaques amyloïdes et une dégénérescence neurofibrillaire par agrégation de la protéine Tau. Le zinc s'accumulerait donc dans les plaques amyloïdes et participerait à l'hyperphosphorylation de la protéine tau (Bohic et al., 2011). On déconseillera, par mesure de précaution, la prise de zinc chez le patient atteint de la maladie d'Alzheimer (Roussel et al., 2009).

### ***Zinc comme antioxydant***

Cet oligo-élément est un antioxydant puissant. Son déficit peut être un facteur de risque de pathologies oxydatives comme les cancers, les maladies cardio-vasculaires et le diabète de type 2. Cependant, peu d'études se sont intéressées à la relation entre le

déficit en zinc, l'augmentation du stress oxydant et l'incidence des pathologies (Roussel, 2009).

L'étude SUVIMAX (cf partie sélénium) a démontré un bénéfice probable de la polysupplémentation (apport en zinc de 20 mg) sur la prévention des cancers, sans toutefois, établir le rôle spécifique du zinc (Hercberg, 2006).

L'étude ZENITH a également étudié l'effet d'une supplémentation en zinc sur le statut antioxydant chez des personnes âgées. Aucune des supplémentations en zinc (15 et 30 mg de zinc, en plus de l'apport alimentaire) n'a fait l'objet d'un effet bénéfique. En effet, cet apport n'a pas modifié les marqueurs de stress oxydatif, ni ceux des défenses antioxydantes, après 3 et 6 mois. Seule une augmentation de l'activité de la superoxyde dismutase Cu/Zn est trouvée. Les personnes âgées en bonne santé et vivant à domicile n'ont donc pas besoin de supplémentation en zinc (Andriollo-Sanchez et al., 2008).

La personne âgée, surtout en institution, est souvent à risque de carence en zinc. Cet élément remplit des tâches structurelles, régulatrices et catalytiques dans de très nombreuses enzymes, d'où son importance comme antioxydant et dans les fonctions neurologiques, la cicatrisation des plaies et les défenses immunitaires.

### **III.5. Le cuivre**

C'est sur l'île de Chypre, il y a environ 6000 ans, que le premier gisement de cuivre a été découvert. Son nom vient donc du latin « cyprum » qui dérive lui-même de Chypre. Depuis l'Antiquité, le cuivre est utilisé pour traiter les douleurs articulaires et les problèmes cutanés<sup>2</sup>.

Cet oligo-élément essentiel joue le rôle d'anti-infectieux et d'anti-inflammatoire. De par ses propriétés chimiques particulières, le cuivre est un métal à la fois essentiel et toxique, comme le fer. Il fait partie des métaux de transition et possède deux états d'oxydoréduction ( $\text{Cu}^{2+}$  et  $\text{Cu}^+$ ). Il n'agit jamais en ion libre et oxyde le substrat selon la réaction suivante :  $\text{Cu}^{2+} + 1\text{e}^- \rightarrow \text{Cu}^+$

A la différence des trois éléments vus précédemment, les déficits en cuivre sont exceptionnels. Nous étudierons donc l'effet de la supplémentation en cuivre sur une des pathologies fréquentes chez la personne âgée : l'arthrose.

### III.5.1 Source, besoins et apports alimentaires.

L'ensemble du corps humain ne contient que 80 à 150 milligrammes de cuivre. Les trois organes les plus riches en cuivre sont le foie (dont la teneur varie avec l'âge), le cerveau et le rein. Le foie est l'organe principal de l'homéostasie du cuivre.

Les apports journaliers pour l'adulte sont estimés entre **1,5 mg et 2 mg**. La teneur en cuivre et sa biodisponibilité sont très variables suivant les aliments. Les aliments les plus riches en cuivre sont le foie, les coquillages et crustacés, les noix et le chocolat. Les produits laitiers et les végétaux contiennent des teneurs faibles en cuivre.

Tableau 9 : Teneur des principaux aliments riches en cuivre (mg/100g).  
(Apfelbaum et al., 2009)

Foie de veau et foie de mouton	15
Coquille Saint-Jacques	10
Huître, moule	4 à 9
Cacao	3,5
Écrevisse, foie de bœuf	2
Crustacé, œuf de poisson, blé et avoine, pain d'épice, soja, poivre	1

Le cuivre peut rentrer en compétition avec d'autres éléments de l'alimentation, d'où certaines interférences à prendre en compte lors de son utilisation : l'acide ascorbique, les sulfates, le zinc, le molybdène. Les sucres solubles vont inhiber l'absorption du cuivre (Apfelbaum et al., 2009).

### III.5.2 Métabolisme et propriétés du cuivre (Guiraud et al., 2003)

L'alimentation apporte environ de 1 à 3 mg de cuivre par jour. L'absorption du cuivre se fait au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle (cf figure 11). Il suit la même voie que le zinc au niveau de l'entérocyte, ce qui explique la compétition entre les deux oligo-éléments. Si le cuivre et le zinc sont en quantité égale à l'état ionique, le cuivre « inhibe » le zinc car il a une plus grande affinité chimique pour le ligand protéique qu'il va chélater.

Dans l'entérocyte, c'est la protéine de Menkes ou la protéine ATP7A qui permet le transport du cuivre au niveau de la veine porte. Puis, en se fixant sous forme complexée aux acides aminés soufrés, principalement l'histidine et l'albumine, il est capté par les cellules hépatiques.

C'est, majoritairement, le transporteur CTR1 présent dans la membrane de toutes les cellules de l'organisme qui permet le passage intracellulaire du cuivre dans l'hépatocyte. Le cuivre est incorporé à l'apocéruloplasmine ou à plusieurs molécules chaperonnes qui le redistribueront aux enzymes.

Stocké dans le foie, c'est la protéine de Wilson ou la protéine ATP7B qui permet la transformation de l'apo-céruloplasmine en céruloplasmine. C'est la voie principale de transport du cuivre car chez l'homme adulte en bonne santé, 95% du cuivre circulant est transporté par cette glycoprotéine.

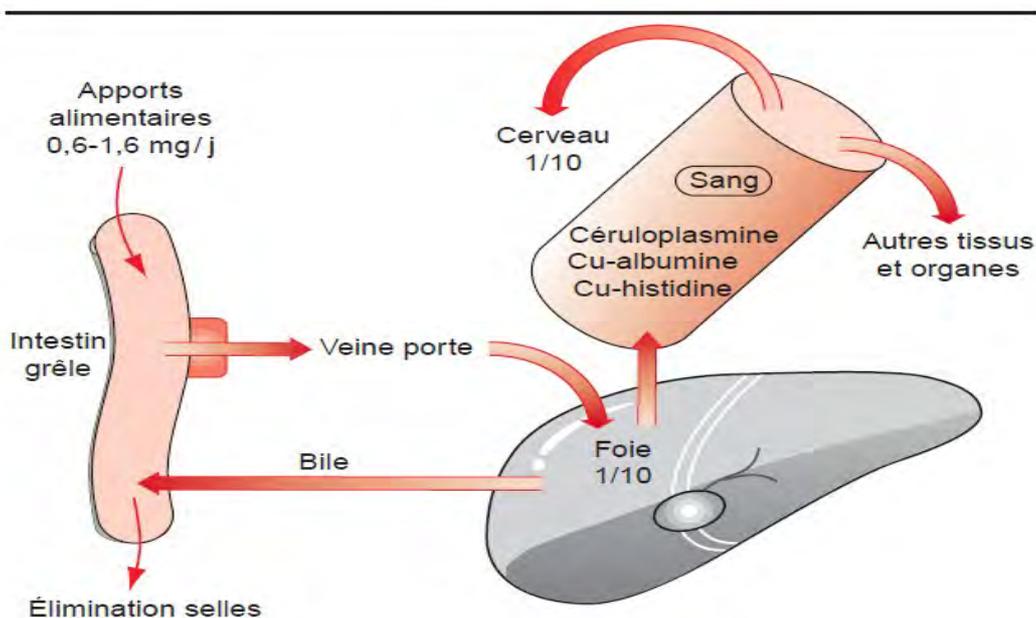


Figure 11 : Distribution du cuivre dans l'organisme (GUIRAUD et al., 2003).

La céruloplasmine est une  $\alpha$ -2 globuline contenant six à huit atomes de cuivre par molécule, des carbohydrates (glucosamine, mannose, galactose) et un résidu d'acide sialique. Le cuivre dans la céruloplasmine se trouve dans ces deux états : cuivreux et cuivrique. Elle a également une action de ferroxidase qui mobilise et transfère le fer stocké dans les tissus à la transferrine. Elle catalyse l'oxydation du fer ferreux en fer ferrique. Elle joue le rôle de co-facteur de la transferrine, d'où son rôle dans l'hématopoïèse. La céruloplasmine constitue le meilleur lien entre le cuivre et le métabolisme du fer.

Le cuivre se déplace soit dans le sang sous forme de céruloplasmine ou complexé à l'albumine ou à l'histidine, soit au niveau des enzymes à cuivre qui sont retrouvées dans de nombreuses cellules de l'organisme (cf Figure 12) :

- **La superoxyde-dismutase (SOD)** responsable de la dismutation des anions superoxyde en oxygène et en peroxyde d'hydrogène. Elle est donc un des systèmes de défense contre les radicaux libres, pouvant provoquer des lésions tissulaires graves et des processus dégénératifs.
- **La cytochrome C-oxydase** des mitochondries qui fournissent et contrôlent toute l'énergie des cellules et qui a un rôle dans la respiration cellulaire.
- **La lysesyloxidase** responsable de la synthèse de la kératine, de l'élastine et du collagène qui assurent la souplesse des tissus conjonctifs, en particulier des artères coronaires et de la peau. Cet enzyme intervient dans l'oxydation de la lysine peptidique, étape préalable à la formation des liaisons intermoléculaires du collagène et de l'élastine.
- **La dopamine bêta-hydroxylase**, enzyme clé de la biosynthèse des catécholamines, convertissant la dopamine en noradrénaline, puis en adrénaline.
- **La tyrosinase** convertit la tyrosine en mélanine. Elle est donc présente dans les mélanocytes et est la base de la mélanogénèse assurant la pigmentation de la peau et des cheveux.  
La diminution de l'activité tyrosinase est responsable de la dépigmentation des cheveux et des poils chez les personnes atteintes de la maladie de Menkes, que nous aborderons plus tard.
- **L'histaminase**, impliquée dans la dégradation de l'histamine.
- Le facteur de coagulation V, la métallothionéine, les mono-amines oxydases...

Après incorporation à l'apocéruloplasmine ou aux métallothionéines ou aux enzymes et autres protéines endogènes, il est éliminé principalement par la bile. L'élimination salivaire et urinaire sont peu importantes.

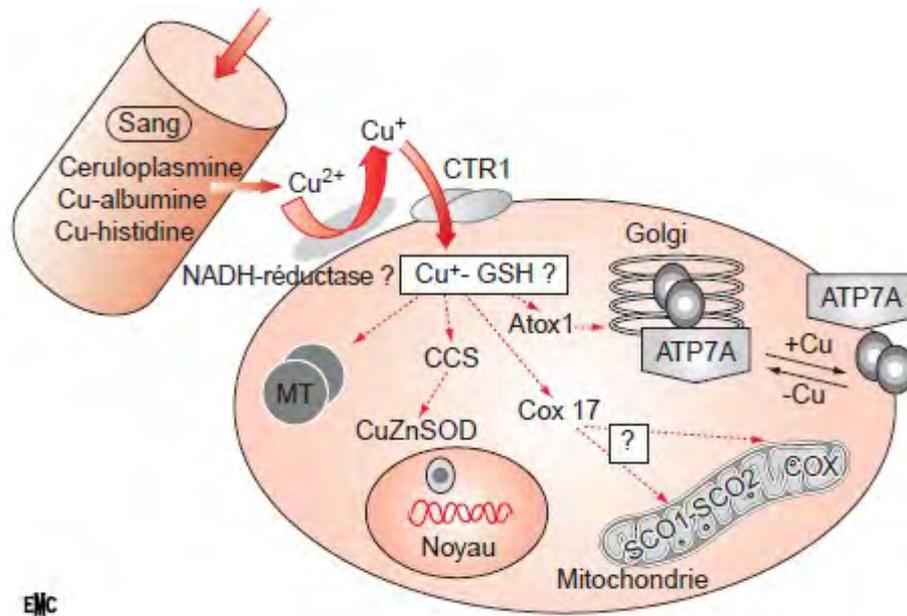


Figure 12 : Métabolisme du cuivre dans la cellule en général (Guiraud et al., 2003)

*ATOX1* : protéine anti-oxydante ; *ATP7A* : protéine de Menkes ; *CCS* : chaperonne à cuivre de la SOD ; *COX* : cytochrome C oxydase ; *COX 17* : protéine d'assemblage de la cytochrome C oxydase ; *CTR1* : protéine de transport du cuivre ; *GSH* : glutathion réduit ; *MT* : métallothionéine ; *SCO1/SCO2* : protéines de synthèse de la COX.

En résumé, les rôles du cuivre sont :

- Mobilisation du fer vers le sérum : activité ferroxidase de la céruloplasmine, qui transporte le cuivre.
- Oxydation catalytique : régulation des amines biogènes, des catécholamines.
- Antioxydant : inhibition de la peroxydation lipidique et piègeur de l'anion superoxyde, par la SOD.
- Modulateur endogène de la réponse inflammatoire.

### III.5.3 Anomalies du métabolisme du cuivre

#### III.5.3.1 La surcharge en cuivre

Chez l'homme, l'empoisonnement par le cuivre est rare et provient surtout de la contamination d'aliments ou de boissons par des ustensiles en cuivre ou par ingestion accidentelle ou voulue de grandes quantités de sels de cuivre.

Les premiers signes cliniques sont une salivation importante, des nausées, des vomissements et diarrhées. Ensuite, elle peut être associée à des troubles hormonaux, hépatiques, inflammatoires ou hématologiques (quand la consommation en cuivre est supérieure à 35 mg/j).

Les catécholamines, les œstrogènes, les androgènes, les hormones thyroïdiennes sont hypercuprémiantes. Pendant la grossesse, une augmentation du taux de céruloplasmine peut être retrouvée (Trocello et al., 2010).

**La maladie de Wilson** est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. Elle est due à une mutation du gène ATP7B codant pour la protéine Wilson ou protéine ATP7B, nécessaire à l'excrétion du cuivre intracellulaire. Elle est due à une insuffisance de la pompe à cuivre qui, normalement, élimine l'excès de cuivre intracellulaire. Cette accumulation de cuivre intracellulaire au niveau du foie et du cerveau provoque l'apparition de troubles hépatiques et neurologiques sévères (Guiraud et al., 2003).

### III.5.3.2 La carence en cuivre

Les carences sont très rares, mais si elles existent, elles se traduisent par une diminution de la concentration plasmatique en céruloplasmine et donc par une mauvaise utilisation du fer et des enzymes à cuivre. On peut alors noter l'apparition d'anémie résistante au traitement par le fer, d'arthrite, de cancers, de maladies cardio-vasculaires, d'épilepsie, de syndrome métabolique, d'une diminution des fonctions immunes, de maladies inflammatoires, d'ostéoporose...

Une hypocéruloplasminémie est retrouvée lors d'un syndrome néphrotique ou d'une malnutrition extrême. Un apport alimentaire faible, une absence des protéines de transport et de stockage, un traitement corticoïde au long cours (augmentation de l'excrétion en cuivre) sont des facteurs responsables d'une carence en cuivre (Trocello et al., 2010).

**Le syndrome de Menkes** est une maladie congénitale rare, due à une mutation du gène ATP7A codant pour la protéine Menkes ou protéine ATP7A. Elle est responsable du transport du cuivre dans l'organisme au niveau de l'entérocyte. La protéine devient non-fonctionnelle et une carence en cuivre s'installe au niveau du foie et du cerveau.

Cette maladie est plus connue sous le nom de «maladie des cheveux crépus» du fait de l'aspect des cheveux de l'enfant. Seuls les garçons sont atteints et leur survie ne dépasse pas les 6 ans. Les caractéristiques de ce syndrome sont un développement anormal du

cerveau (encéphalopathies), associé à un retard mental et physique, une hypothermie (Guiraud et al., 2003).

Intervenant dans les processus inflammatoire et antioxydant du cartilage, les effets d'un apport en cuivre ont été principalement étudiés dans la prise en charge de l'arthrose chez la personne âgée.

#### **III.5.4 L'effet du cuivre dans la prise en charge de l'arthrose**

L'arthrose est la maladie articulaire la plus répandue. C'est une destruction du cartilage au niveau des articulations, pouvant s'étendre à l'os et au tissu synovial et entraînant des douleurs et une perte de la mobilité à long terme.

Cette pathologie est plus fréquente chez le sujet âgé. On compte 65% des personnes de plus de 65 ans et 80% de plus de 80 ans atteintes. Le genou, la hanche, les doigts et la colonne vertébrale sont les articulations les plus touchées.

Seul un traitement symptomatique permet de soulager la douleur, en associant antalgiques et AINS. Les traitements chroniques à base de chondroïtine et de glucosamine ont également prouvé leur efficacité. D'autres molécules sont disponibles (sels d'or, immunosuppresseurs, pénicillamine) mais elles exposent à de nombreux effets indésirables. La pose d'une prothèse reste le dernier recours.

Les thérapeutiques alternatives à base d'oligo-éléments peuvent être intéressantes dans la prise en charge de ces pathologies<sup>4</sup>.

Depuis l'Antiquité, l'utilisation de bracelets en cuivre était connue pour ses vertus anti-inflammatoires et pour lutter contre les douleurs arthrosiques. Cependant, l'essai de Richmond en 2009 a montré l'inefficacité des bracelets en cuivre chez des patients atteints d'arthrose.

Cette étude randomisée, contrôlée et versus placebo en double aveugle a pour objectif de tester le port d'un bracelet magnétique en cuivre dans la réduction de la douleur et de la raideur. Toutes les 4 semaines pendant 16 semaines, 45 patients, provenant de la province de Yorkshire à la fois de régions rurales et urbaines, atteints d'arthrose à des stades distincts, ont porté quatre types de bracelets :

- un avec une sangle magnétique faible,
- un bracelet démagnétisé,
- un bracelet en cuivre

- et un bracelet magnétique vendu dans le commerce.

Plusieurs critères de jugement sont évalués dont l'EVA (échelle visuelle analogique de la douleur) et l'utilisation ou non de médicaments.

Aucune différence n'est observée entre chaque bracelet au niveau de la douleur et de la rigidité. Seul une douleur sensorielle moindre avec le bracelet magnétique standard est prise en compte, sans importance.

Pour conclure, les bracelets en cuivre sont inefficaces. Cependant, l'absence d'effets indésirables et l'effet placebo sont à prendre en compte.

Le cuivre reste tout de même connu comme étant un puissant anti-inflammatoire. Par voie orale, son apport pourrait donc s'avérer intéressant. Dans la suite de notre exposé, nous allons étudier les possibles mécanismes d'action du cuivre, intervenant dans la prise en charge de l'arthrose ; ils sont au nombre de trois.

#### **III.5.4.1 Action protectrice du cuivre sur les cartilages articulaires**

Le cartilage est composé de chondrocytes présents au sein d'une matrice extra-cellulaire. Elle contient des protéoglycanes et du collagène qui jouent un rôle structurel important.

Lors d'un processus inflammatoire, la synthèse des protéoglycanes est diminuée par les médiateurs de l'inflammation (IL1 $\beta$ ) et la dégradation du cartilage est favorisée par la libération de collagénase dans le milieu extra-cellulaire.

Ce mécanisme explique les anomalies biochimiques et morphologiques de l'élastine et du collagène, dues à un renouvellement insuffisant du tissu cartilagineux et à sa destruction progressive au cours des affections rhumatismales (Blouin, 2008).

L'action du cuivre s'explique grâce à l'enzyme lysyl-oxydase. Cet élément est un cofacteur de cette enzyme, responsable de la synthèse du collagène et d'élastine.

La lysyl-oxydase intervient dans l'organisation tridimensionnelle de la matrice extra-cellulaire. Elle agit par désamination oxydative de certains résidus lysine et hydroxylysine en tropoélastine et tropocollagène, avant la formation des réseaux de l'élastine et du collagène des vaisseaux, du cartilage osseux, de la peau et des poumons. Elle favorise donc la régénérescence des éléments du tissu conjonctif et donc la solidité du cartilage et des os (Guiraud et al., 2003).

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

### III.5.4.2 Action antioxydante puissante du cuivre.

Le mécanisme du stress oxydant et la formation des radicaux libres sont rappelés en annexe 4.

Dans les pathologies articulaires, il y a libération de molécules pro-inflammatoires (cytokines, prostaglandines) au niveau des sites inflammatoires et de radicaux libres.

Le mécanisme de l'inflammation est retrouvé en annexe 5.

L'anion superoxyde  $O_2^{\cdot -}$  est pro-inflammatoire ; il peut induire une peroxydation lipidique, responsable de l'altération des acides nucléiques, de l'endommagement des polysaccharides (dont l'acide hyaluronique, constituant du liquide synovial), de l'inhibition de la polymérisation du collagène et donc de l'altération de l'intégrité des tissus conjonctifs et du cartilage articulaire (Chappuis et Favier, 1995).

Le cuivre possède une action antioxydante grâce à deux enzymes : la superoxyde dismutase ou SOD et la céruloplasmine. Les activités de la SOD et la céruloplasmine, sont donc perturbées chez ces malades et les raisons de ces perturbations sont peu connues.

#### **Superoxyde dismutase**

Tout d'abord, le cuivre est un co-facteur de la superoxyde dismutase (Cu/Zn-SOD 1 et 3), enzyme clé dans la protection contre les radicaux libres.

On trouve trois isoformes de la SOD :

- Cu/Zn SOD ou SOD1 cytosolique
  - EC-SOD ou SOD3 extra-cellulaire
  - SOD2 mitochondriale, utilisant le manganèse.
- } Utilisation de cuivre et de zinc comme cofacteur

Le cuivre assure les fonctions catalytiques de l'enzyme, alors que le zinc rentre seulement dans sa conformation. La SOD pourrait être stimulée dans un premier temps pour essayer de contrecarrer la production de radicaux libres, puis son utilisation trop excessive pourrait entraîner une baisse de son activité (Blouin, 2008).

#### **Céruloplasmine**

La céruloplasmine, quant à elle, participe à la défense contre les radicaux libres, via son activité de ferroxidase (Afonso et al., 2007). Elle transforme le fer ferreux en fer ferrique et favorise la liaison du fer à la transferrine, contrôlant de cette façon la concentration en fer, susceptible d'induire une peroxydation lipidique par génération accrue de radicaux libres (Chappuis et Favier, 1995).

Elle est augmentée chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde comme l'ont montré Scudder et son équipe en 1978. Ils ont mesuré les taux de cuivre sérique, de céruloplasmine, de fer et ont étudié la capacité de fixation de fer et l'activité antioxydante chez 309 sujets d'âge moyen (50 ans) dont 120 témoins (100 normaux et 20 femmes sous contraceptifs oraux) et 189 atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Les patients malades ont été séparés en plusieurs groupes en fonction de différents critères :

- Vingt-cinq femmes sont traitées par des injections de corticoïdes en intra-articulaire ou intra-musculaire.
- Quarante-quatre patients (30 femmes et 14 hommes) sont traités par aurothiomalate de sodium en intra-musculaire.
- Vingt patients traités par D-pénicillamine depuis 6 mois.

Le taux de cuivre et de céruloplasmine est considérablement augmenté par rapport au groupe témoin. On note un niveau de cuivre plus élevé chez la femme. Chez la femme témoin sous contraceptif oral, la concentration en cuivre est significativement élevée, ce qui confirme le fait que les œstrogènes sont des hormones hypercuprémiantes. Le taux en cuivre et en céruloplasmine est donc augmenté chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il diminue avec les traitements symptomatiques.

Lors d'une inflammation aiguë ou chronique, l'élévation du taux de céruloplasmine est probablement une réponse de l'organisme, à une augmentation du niveau du stress oxydant. La concentration en cuivre plasmatique en hausse lors d'une maladie inflammatoire retourne à la normale en période de rémission. Elle est accompagnée d'une baisse de cuivre dans le foie. Il s'agit donc d'une réponse physiologique de l'organisme. Si cette réponse est absente, le résultat aboutit à une maladie chronique et persistante.

La surproduction de ces deux enzymes dans les pathologies inflammatoires pourrait expliquer le dérèglement du métabolisme du cuivre. Un apport en cuivre pourrait corriger ce déséquilibre et améliorerait l'efficacité du système de lutte contre le stress oxydant (Blouin, 2008).

Toutefois, au même titre que le fer, le cuivre joue, en tant que métal de transition, un rôle majeur dans le déclenchement des réactions formant les radicaux libres : c'est **le paradoxe du cuivre**.

La réaction de Fenton est une réaction d'oxydation aboutissant à la formation du radical hydroxyle, à partir du peroxyde d'hydrogène :  $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{HO}^\bullet$

Elle est catalysée par le fer ou par le cuivre au cours du cycle réactionnel d'Haber-Weiss. La réaction de la superoxyde dismutase protège de l'effet toxique du cuivre. Le cuivre va soit dismuter l'anion superoxyde (effet protecteur), soit catalyser la réaction de Fenton (effet toxique). Le complexe de cuivre ne doit pas être oxydé par le peroxyde d'hydrogène sous peine d'être toxique.

Dans un autre contexte, Afonso et son équipe (Afonso et al., 2007) ont étudié le rôle des SOD dans les maladies rhumatismales (cf figure 13) et ont développé des molécules synthétiques de faible poids moléculaire capable de mimer les effets de la SOD native. Les auteurs ont mis en avant le rôle des cytokines pro-inflammatoires dans l'inhibition des défenses antioxydantes. La surproduction de TNF- $\alpha$  lors d'un phénomène inflammatoire entraîne une inhibition des défenses enzymatiques antioxydantes, dont l'expression de la SOD1. L'anion superoxyde sera alors surexprimé. Le vieillissement du cartilage et la sénescence du chondrocyte joue alors un rôle dans le développement de l'arthrose.

Par la suite, Loeser et al. (2002) ont mis en évidence que la nitrotyrosine (marqueur de l'attaque radicalaire) est surexprimée dans le cartilage normal des patients âgés et dans le cartilage arthrosique, d'où l'implication du stress oxydant dans le vieillissement et dans la dégénérescence du cartilage. Le stress oxydant affecte donc la fonction chondrocytaire dans le cartilage articulaire. Les superoxydes dismutases sont donc des enzymes protectrices dans les processus inflammatoires.

Des souris génétiquement déficientes en SOD3 ont développé une arthrite induite au collagène, associée à une production de cytokines pro-inflammatoires. Lorsqu'on surexprime le gène de la SOD3 ou on injecte du SOD3 dans l'articulation, cette arthrite disparaît (Afonso et al., 2007).

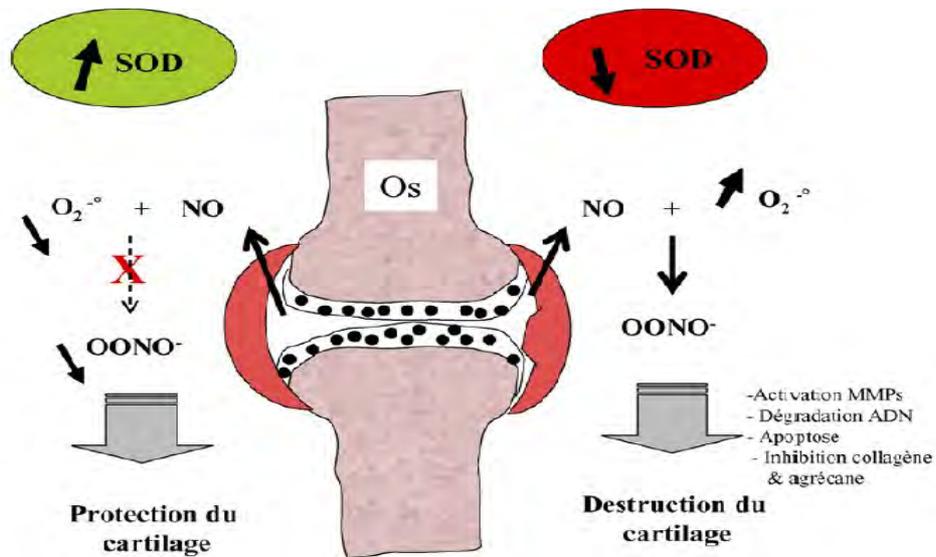


Figure 13 : Rôle protecteur de la SOD dans le cartilage (Afonso et al., 2007).

### III.5.4.3 Action sur la sécrétion des médiateurs de l'inflammation

Lors d'un processus inflammatoire (annexe 5), les médiateurs de l'inflammation sont les cytokines pro-inflammatoires (IL1- $\beta$  et TNF- $\alpha$ ) et les prostaglandines.

Les prostaglandines sont libérées à l'intérieur de la membrane synoviale et sont formées à partir de l'acide arachidonique, grâce à l'action de la cyclo-oxygénase (COX). L'acide arachidonique est un acide gras essentiel, apporté par l'alimentation et produit à partir des phospholipides membranaires des cellules inflammatoires, sous l'action de la phospholipase A2 (cf figure 14).

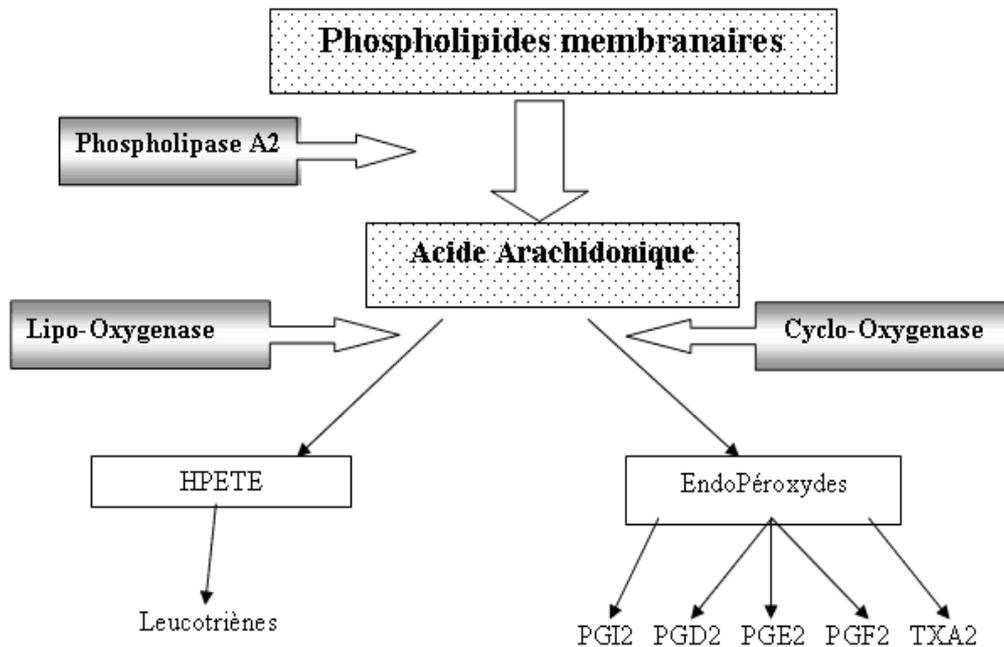


Figure 14 : Synthèse des prostaglandines (PG), des leucotriènes et des tromboxanes (TXA2) à partir des phospholipides membranaires<sup>5</sup>.

Il existe deux sous-types de cyclo-oxygénases :

- la COX-1 est constitutive : c'est l'action de base, présente lors d'un stimulus physiologique. Elle permet la sécrétion de tromboxanes (fonction plaquettaire) et des prostaglandines physiologiques et protectrices de la muqueuse gastrique et rénale.
- la COX-2 est induite lors d'un stimulus inflammatoire : elle permet la formation des prostaglandines, médiateurs de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre. Il y a également synthèse des cytokines pro-inflammatoires et migration des cellules macrophagiques (cf figure 15).

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) sont des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, inhibition qui explique son action mais également ses effets indésirables gastro-intestinaux.

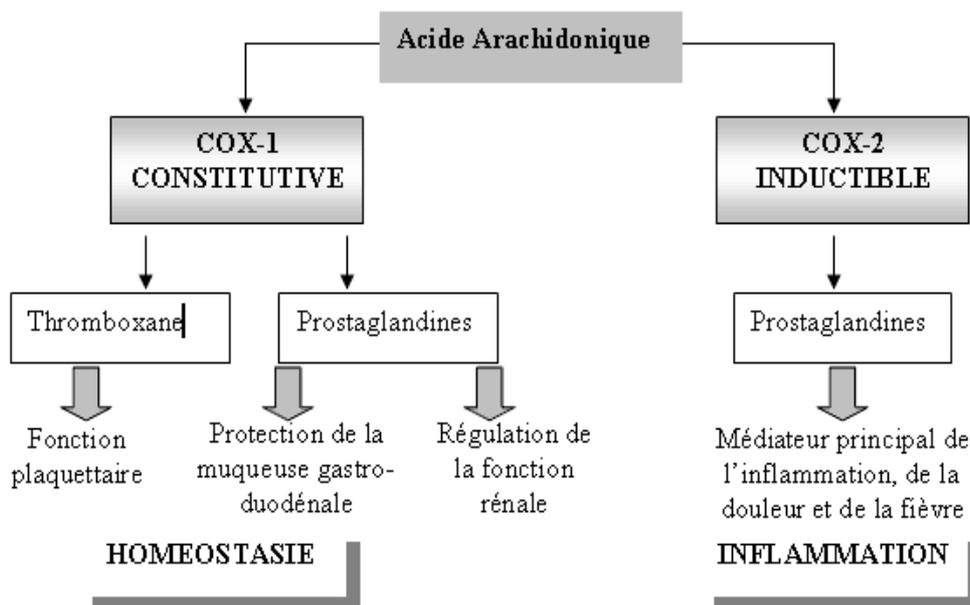


Figure 15 : Actions respectives des cyclo-oxygénase 1 et 2.<sup>5</sup>

Le cuivre va agir en inhibant la production des cytokines pro-inflammatoires. L'addition de sulfate de cuivre dans les leucocytes humains en culture a diminué la synthèse à la fois d'IL1 $\beta$  et d'IL6 : l'inhibition observée dès 30 mmol/L est totale en présence de 250  $\mu$ mol/L de cuivre (Scuderi, 1990).

Il est intéressant de remarquer que l'IL-1 fixe le cuivre. Cette fixation serait nécessaire à la formation de complexes hétérodimériques impliqués dans le transport intracellulaire et la sécrétion de cette molécule (Blouin, 2008).

De plus, le cuivre interférerait dans la production des prostaglandines en inhibant leur synthèse. Le mécanisme est mal connu mais il agirait en déviant la voie métabolique des prostaglandines. En activant cette voie à partir de l'acide oléique (9-désaturase), plutôt que l'acide linoléique (6-désaturase), cela aboutirait à des métabolites dénués d'effets inflammatoires (Douart, 1994). Le cuivre aurait donc un effet inhibiteur sur la sécrétion des médiateurs de l'inflammation.

### III.5.4.4 Efficacité thérapeutique du cuivre dans les affections rhumatismales

Les études chez le rat ont montré que le complexe cuivre/anti-inflammatoire potentialiserait 20 à 30 fois l'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

C'est Sorenson, professeur à l'université d'Arkansas, en 1984 qui a montré que les complexes Cuivre/Anti-inflammatoire sont pharmacologiquement plus actifs que les médicaments seuls. L'effet anti-inflammatoire des complexes est étudié sur trois modèles d'inflammation :

- œdème dû à l'injection de carraghénane dans la patte du rat.
- cotton wad granuloma (modèle de lymphadénopathie)
- adjuvant arthritis (modèle de polyarthrite)

Tableau 10 : Activité anti-inflammatoire de plusieurs complexes de cuivre.

(Sorenson, 1989)

Composés	Œdème par injection de carraghénane	Modèle de lymphadénopathie	Modèle de polyarthrite	Taux de cuivre (%)
<b>Cu(II)<sub>2</sub>(acétate)<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub></b>	A <sup>b</sup> at 0,02	I <sup>c</sup> at 0,30	I at 0,089	31,8
<b>Anthranilic acid</b>	I at 1,46	NT <sup>d</sup>	I at 0,219	
<b>3,5-dips acid</b>	I at 0,90	NT	I at 0,135	
<b>Cu(II)(anthranilate)<sub>2</sub></b>	A at 0,02	A at 0,07	A at 0,003	18,9
<b>Cu(II)(3,5dips)<sub>2</sub></b>	A at 0,02	A at 0,01	A at 0,002	12,5
<b>Aspirin</b>	A at 0,36	A at 1,11 (ig)	A at 0,033	
<b>Cu(II)<sub>2</sub>(aspirinate)<sub>4</sub></b>	A at 0,01	A at 0,01	A at 0,001	15
<b>D-penicillamine</b>	I at 1,34	I at 0,67	I at 0,201	
<b>Cu(I)D-pen(H<sub>2</sub>O)<sub>1,5</sub></b>	A at 0,03	A at 0,04	NT	26,7
<b>Cu(II)(D-pen disulfide)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub></b>	A at 0,01	A at 0,03	A at 0,040	15,4

Ces composés ont été injectés en sous-cutanée, sauf indication en intra-gastrique (ig), ils sont exprimés en mmol/kg.

A actif

<sup>b</sup> dose testée la moins active

I inactif

<sup>c</sup> dose inactive

<sup>d</sup> non-testé

D'après le tableau 10, le complexe cuivre-acétate est efficace dans le premier test (diminution de l'œdème après injection de carraghénane) sur l'activité anti-inflammatoire mais est inactif sur les deux autres tests. Les ligands seuls comme l'acide anthranilique et l'acide 3,5-diisopropylsalicylique (3,5-dips) sont inactifs, alors qu'associés au cuivre, ils montrent une activité anti-inflammatoire significative dans les trois modèles. L'aspirine et la D-pénicillamine sont également comparées avec leurs complexes : l'aspirine est un anti-inflammatoire prouvé, mais son complexe avec le cuivre est encore plus efficace sur l'inflammation. La D-pénicillamine est inactive seule, mais est active avec le cuivre. Les résultats confirment que le cuivre associé aux médicaments anti-inflammatoires est plus actif que le médicament seul ou le cuivre inorganique.

Étant donné que la quantité de cuivre dans ces complexes ne semble pas être en corrélation avec l'activité de ces complexes, il est possible que l'activité pharmacologique soit due aux propriétés catalytiques des complexes. Ils auraient des capacités de captage des radicaux libres supérieures à celles des anti-inflammatoires seuls. De plus, ils faciliteraient l'absorption, la distribution tissulaire et l'utilisation par les tissus du cuivre.

En 1989, le Professeur Sorenson et son équipe ont également mis en avant les propriétés anti-ulcéreuses des complexes (cf tableau 11), principal effet indésirable des AINS.

Tableau 11 : Activité anti-ulcéreuse de plusieurs complexes de cuivre associé à des AINS (Sorenson,1989).

<b>Composés</b>	<b>Activité anti-ulcéreuse (<math>\mu\text{mol/kg}</math>)</b>	<b>Cuivre %</b>
<b><math>\text{Cu(II)}_2(\text{acétate})_4(\text{H}_2\text{O})_2</math></b>	564	32
<b><math>\text{Cu(II)}(\text{anthranilate})_2</math></b>	13	19
<b><math>\text{Cu(II)}_2(\text{aspirinate})_4</math></b>	13	15
<b><math>\text{Cu(II)}(\text{salicylate})_2 4\text{H}_2\text{O}</math></b>	11	15
<b><math>\text{Cu(II)}(\text{fenamole})_2 (\text{HCl})_2</math></b>	10	1
<b><math>\text{Cu(II)}_2(\text{fenamole})_2(\text{acétate})_4</math></b>	7	19
<b><math>\text{Cu(II)}(\text{butazolidine})_2</math></b>	7	9
<b><math>\text{Cu(II)}_2(\text{D-pen disulfide})_2 3\text{H}_2\text{O}</math></b>	6	16
<b><math>\text{Cu(II)}(3,5\text{dips})_2</math></b>	5	13
<b><math>\text{Cu(II)}_2(\text{niflumate})_4</math></b>	4	10
<b><math>\text{Cu(II)}_2(\text{indomethacin})_4</math></b>	3	8

L'acétate de cuivre est une des seules molécules à n'agir que très faiblement sur l'effet indésirable des AINS. Les autres complexes sont à des degrés différents des agents anti-ulcéreux efficaces. La teneur en cuivre ne semble pas en rapport avec cette activité des complexes. Ils agissent en réduisant la sécrétion acide au niveau gastrique ; cette activité anti-sécrétoire pourrait s'expliquer par la modulation de l'action de l'histamine et par la potentialisation de l'action de la SOD (Sorenson,1989).

Au Pakistan, Razi en 2003 a également comparé l'activité d'un anti-inflammatoire, le diflunisal (dérivé de l'acide salicylique), seul et association avec le cuivre chez le rat.

L'étude consiste à prendre trois groupes de rats :

- un groupe témoin où l'on injecte une solution saline.
- Deux groupes où l'on injecte du carraghénane (polysaccharide, extrait d'algue rouge entraînant une inflammation) en sous-cutané dans la patte postérieure droite du rat. L'un est traité avec le médicament seul, l'autre avec le complexe Cu-diflunisal.

On mesure la diminution de l'inflammation après 30min, 1h, 2h, 3h et 4h.

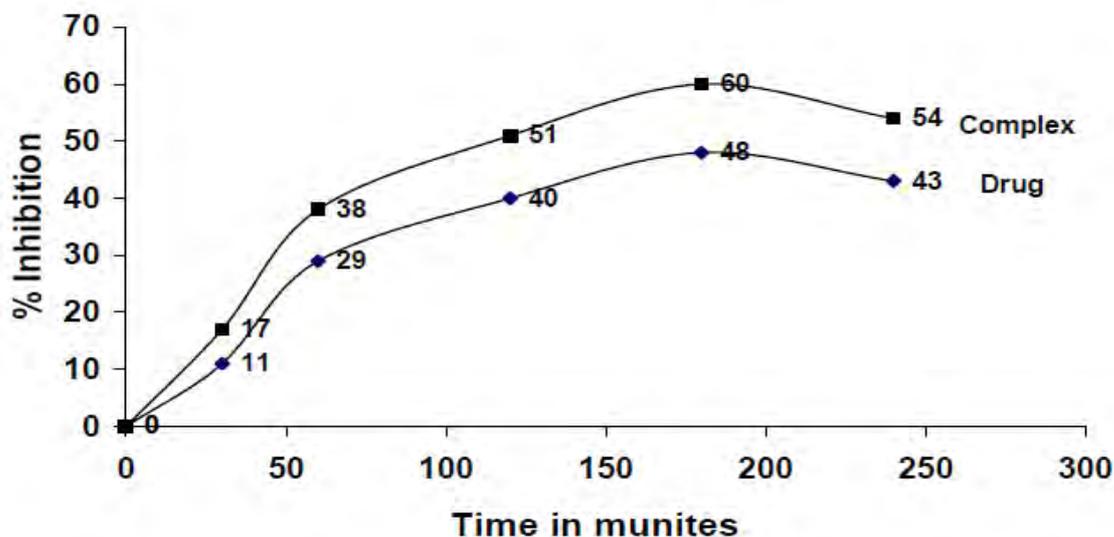


Figure 16 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème en fonction du temps (Razi et al., 2003).

Les résultats de la figure 16 montrent une efficacité plus nette du complexe par rapport à la molécule mère sur la diminution de l'inflammation pendant toute la durée de l'étude. À 60 minutes par exemple, le pourcentage d'inhibition de l'œdème est de 38% avec l'action du complexe Cu-anti-inflammatoire, contre 29% avec le médicament seul. L'inhibition est maximale après 3h pour les deux groupes.

Récemment, coordonnée par le Professeur Bernard Mazières (Toulouse, 2000), une vaste étude prospective, randomisée, contrôlée, en double insu et versus placebo a été mise en place. Deux cent onze patients, entre 50 et 75 ans, atteints de gonarthrose primaire (arthrose du genou) sont traités soit par des Granions® de cuivre à 0,9 mg par jour (n=102), soit par le placebo (n=109).

La gonarthrose était unie ou bilatérale, évoluant depuis plus de 6 mois. Elle était douloureuse (EVA>30mm) et s'accompagnait de dysfonctionnement (indice algo-fonctionnel de Lesquesne>4) depuis au moins 3 mois et nécessitait la prise d'antalgiques et/ou d'AINS. La durée de l'étude est de 120 jours, puis un suivi post-traitement à 2 mois a permis d'examiner un éventuel effet rebond.

Le critère principal de jugement est la douleur à l'effort mesuré par l'échelle visuelle analogique (EVA)\* tous les mois. Des critères secondaires comme l'indice de Lesquesne\*\*, la douleur au repos, le handicap global, la consommation associée de paracétamol et d'AINS sont également examinés par le patient et par le médecin.

Le résultat le plus significatif montre une réduction de la douleur à l'effort dans le groupe traité par le cuivre à j30 (diminution de 31% contre 19% pour le groupe placebo). Puis, au bout de 4 mois de traitement, une baisse de 50% est montrée, cependant sans trop de différence par rapport au placebo. Le graphique suivant nous montre l'efficacité du cuivre par rapport au placebo.

---

\*EVA ou échelle visuelle analogique : échelle d'auto-évaluation de l'intensité de la douleur, à l'aide d'une règle en plastique allant de 0 à 10.

\*\*Indice algo-fonctionnel de Lequesne : suivi clinique des malades coxarthrosiques ou gonarthrosiques, détermination du seuil au delà duquel la prothèse peut être envisagée (indice > ou = 10-12) par un questionnaire

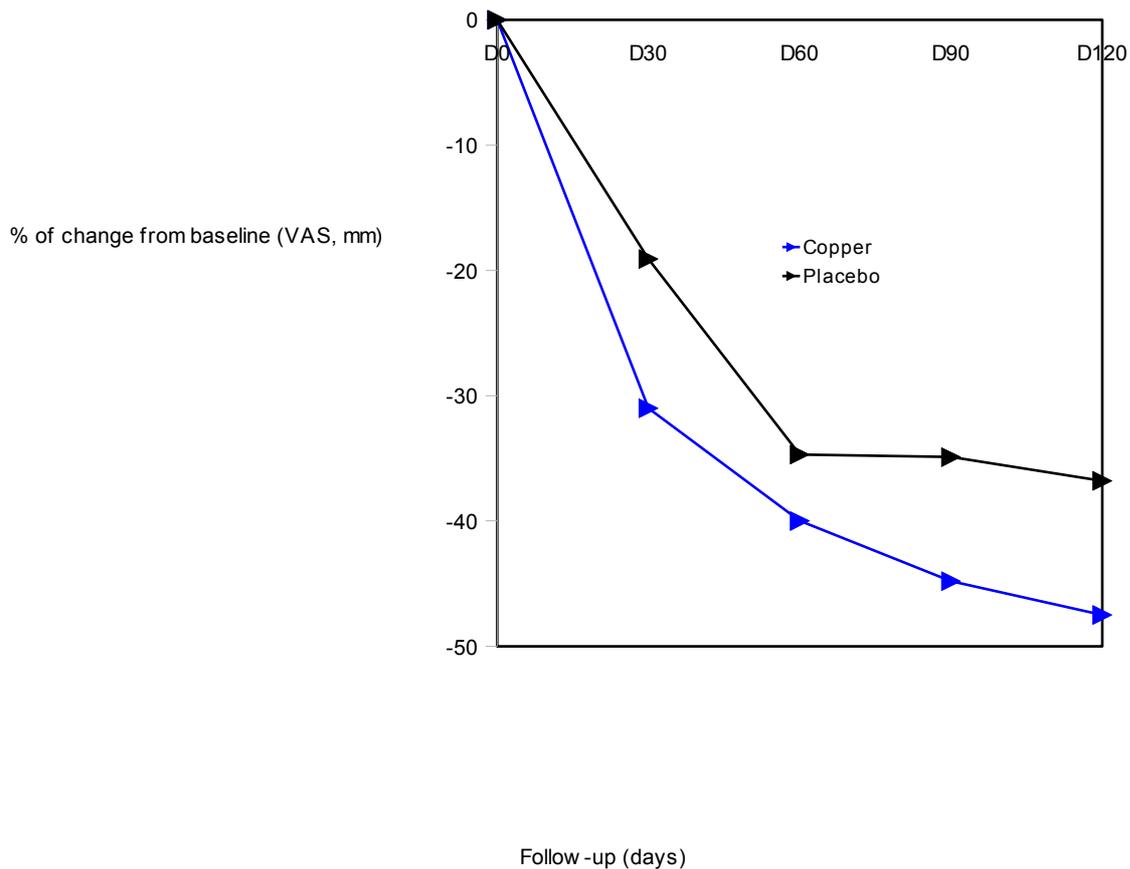


Figure 17 : Évaluation de la douleur à l'effort en fonction du temps. (Mazières et al., 1999)

Les autres résultats ont montré une tendance positive en faveur du cuivre (notamment la douleur au repos), mais les données ne sont pas significatives. Ce test montre un effet symptomatique modeste mais réel de l'apport en cuivre. Cet oligo-élément peut donc être intéressant dans le traitement de la douleur chronique légère à modérée de l'arthrose du genou, surtout qu'il présente une sécurité d'emploi acceptable. En effet, seuls sept patients ont dû stopper le traitement, deux dans le groupe cuivre (pour des gastralgies, pyrosis et nausées) et cinq dans le groupe placebo (pour des problèmes gastro-intestinaux, prurit, douleurs abdominales ou diarrhées).

En plus de son effet potentialisateur sur l'action anti-inflammatoire, le complexe réduirait également les effets indésirables des anti-inflammatoires. La galénique du complexe pourrait être un développement intéressant. Dans cette perspective, Guessous et al. (1998) ont étudié l'amélioration de la tolérance gastrique des AINS et des complexes en fonction de la forme galénique.

L'aspirine, l'ibuprofène ou l'indométacine sont de très faibles piègeurs de radicaux libres, alors que le cuivre est un piègeur très efficace.

Le cuivre se comporte comme un co-substrat de l'oxyde nitrique synthase (NOS) et par conséquent peut favoriser la production de l'oxyde nitrique (NO). Dans ce cas, l'encapsulation du complexe ternaire Cu<sup>2+</sup>-indométacine<sup>4-</sup>-diméthylformamide<sup>2+</sup> dans des liposomes ou dans des nanocapsules a été étudiée.

En galénique, l'encapsulation est une méthode fréquemment utilisée pour la formulation du médicament. Elle consiste à enfermer une substance active dans une capsule, afin de la protéger du milieu extérieur ou de la transporter vers l'endroit où elle sera libérée pour agir.

Cet essai consiste à administrer pendant 7 jours une dose de 1 mg/kg d'indométacine seule et du complexe encapsulé ou non chez le rat.

Dans un premier temps, la concentration de la myéloperoxydase au niveau des tissus gastro-intestinaux est calculée. C'est une enzyme libérée par les cellules de l'inflammation, par les polynucléaires neutrophiles. C'est un bon marqueur du processus inflammatoire. Elle catalyse la réaction qui forme du HOCl, espèce toxique et oxydante.

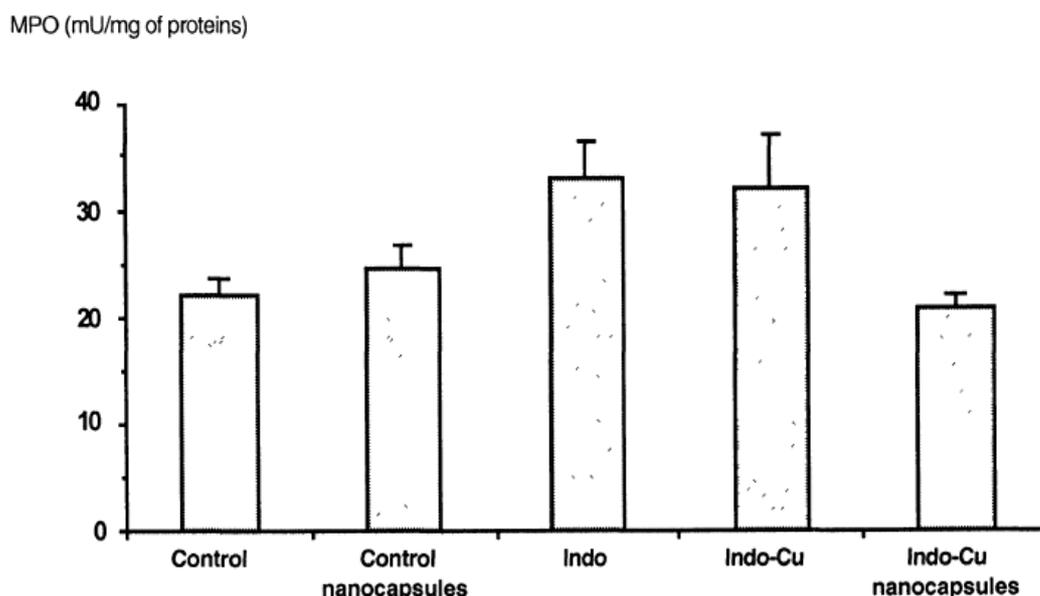


Figure 18 : Production de la myéloperoxydase chez des animaux traités par une solution saline (contrôle), une solution saline encapsulée (control nanocapsules), de l'indométacine (Indo), de l'indométacine associé à du cuivre (Indo-Cu) et le complexe encapsulé (Indo-Cu nanocapsules). (Guessous et al., 1998)

La hausse similaire de l'activité de la MPO, après le traitement par l'indométacine seule ou par l'indométacine associée au cuivre, montre un effet pro-inflammatoire au niveau gastro-intestinal, responsable des effets indésirables fréquents des AINS. Cependant, l'encapsulation de ce complexe neutralise cette hausse et diminue l'activité de la MPO, et donc le risque d'effets indésirables.

Les troubles gastro-intestinaux, effet secondaire fréquent des AINS, peuvent être diminués par le complexe de cuivre, surtout s'il est encapsulé dans des liposomes ou des nanocapsules. Cette constatation pourrait être intéressante dans le développement de nouvelles molécules.

Dans cette étude, la propriété anti-inflammatoire du complexe encapsulé est également vérifiée par la mesure de la réduction de l'œdème de la patte de l'animal.

Peu d'études sur l'utilisation du cuivre dans les pathologies articulaires sont reportées. Il faut se baser sur des essais anciens, mais le cuivre montre, tout de même, son efficacité sur l'inflammation.

Dans la partie suivante, nous allons tenter d'appliquer les informations tirées de ces études à notre quotidien et au conseil à l'officine.

# IV. Applications et Conseils à l'officine

## IV.1 Règles de bases pour le conseil en oligothérapie

Aujourd'hui, dans nos officines, le pharmacien doit répondre à une demande importante d'automédication. Les médecines « douces » ou naturelles comme la phytothérapie, l'aromathérapie, l'homéopathie sont de plus en plus utilisées en premier recours ou en conseil associé à l'allopathie. L'oligothérapie est une alternative complémentaire.

Malgré le manque d'enseignements, quelques règles de bases sont à connaître, afin de conseiller au mieux le patient sur les éléments-traces. Nous avons choisi de regrouper les conseils d'usage à tous les oligo-éléments et pas uniquement à ceux étudiés dans notre travail de thèse.

Dans un premier temps, il est indispensable de questionner le patient sur son âge, ses symptômes et les contre-indications médicales possibles.

Au terme de l'interrogatoire du patient, on se trouvera devant trois circonstances :

→ une maladie lésionnelle, sévère, évolutive ou en phase aiguë (comme une psychose ou une névrose structurée) ; dans ce cas, l'oligothérapie n'a pas sa place.

→ une maladie lésionnelle, non-sévère mais lentement évolutive, vers la chronicité (comme l'arthrose, une HTA, une maladie ulcéreuse...) ; l'oligothérapie sera intéressante et adjuvante au traitement allopathique.

→ une maladie purement fonctionnelle, un dysfonctionnement mineur, caractérisés par l'absence de signes lésionnels (comme le stress, la migraine, l'asthme léger, les infections courantes, des troubles du sommeil) ; l'oligothérapie catalytique ou fonctionnelle pourra être conseillée seule ou en association avec l'allopathie (Douart, 1994).

### IV.1.1 Moment de prise

Nous conseillerons de prendre les oligo-éléments, le matin à jeun ou à distance des repas. En effet, les oligo-éléments sont sensibles à certains composés chélateurs présents dans l'alimentation et sont mieux résorbés entre les repas.

Si la prise est conseillée le matin, le patient devra le prendre 15 min avant le petit déjeuner.

Si la prise est conseillée le soir, le patient le prendra au moins deux heures après le repas. En cas d'association de plusieurs éléments, il est recommandé de séparer les prises d'au moins 15 à 20 minutes pour éviter les interactions entre oligo-éléments (cf tableau 13) (Douart, 1994).

#### **IV.1.2 Voies d'administration et formes galéniques**

La voie sublinguale est la plus fréquemment utilisée (pour les Oligosol® par exemple). La forme galénique la plus connue est l'ampoule : on conseillera de verser le liquide dans la bouche, puis de le garder deux minutes environ sous la langue avant d'être avalé, afin de permettre l'absorption par le réseau capillaire de la muqueuse buccale. Pour les comprimés sublinguaux, ils doivent se laisser fondre sous la langue (Oligostim®). Certaines présentations sont destinées à la voie orale, soit diluées dans un peu d'eau (comme les Granions®), soit administrées pures (Loriol, 2001).

#### **IV.1.3 Formes privilégiées**

Pour une meilleure efficacité, les oligo-éléments doivent traverser la barrière intestinale afin d'être utilisables par l'organisme. Or, ils sont détruits en grande partie par les sécrétions gastriques qui compromettent leur efficacité thérapeutique.

Les laboratoires pharmaceutiques ont donc essayé d'améliorer l'absorption des oligo-éléments pour une meilleure assimilation. Tout d'abord, les formes dites « inorganiques » (sulfates, chlorures, carbonates) ont l'avantage d'être simple et d'avoir une grande pureté chimique. Même si le chlorure semble être le plus efficace, l'inconvénient de ces formes est la mauvaise tolérance au niveau gastro-intestinal (Chappuis et Favier, 1995).

Puis, sont apparues les formes organiques « chélatées » : les gluconates, les pidolates et les formes colloïdales. Elles sont formées entre le cation de l'oligo-élément et l'acide organique correspondant. Les gluconates (Oligosol®) sont résorbés dans la bouche et rentrent directement dans la circulation systémique, évitant ainsi le passage par le tube digestif. Ils permettent à l'oligo-élément d'atteindre ses sites d'action directement et ainsi de diminuer le risque d'interférences et d'effets indésirables.

Les pidolates et les formes colloïdales sont, eux, absorbés par voie orale (ils ne nécessitent pas d'être laissés sous la langue) et sont connus pour avoir une bonne assimilation digestive et une bonne tolérance, c'est le cas des Granions®.

L'avantage des formes colloïdales est de protéger l'oligo-élément de l'acidité gastrique par une structure de type polysaccharide, elles conservent l'intégrité de l'oligo-élément et permettent sa libération progressive.

#### **IV.1.4 Posologies**

Elles sont variables en fonction des indications, il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie chez les enfants ou les personnes âgées. Cependant, en l'absence d'étude spécifique chez l'enfant, les posologies indiquées sont réservées à l'adulte.

Pour le manganèse, la dose ne doit pas dépasser 3 prises par semaine pour éviter un effet possible de réactivation allergique (cf effets indésirables). Pour le cuivre, dans les états viraux et infectieux, les prises peuvent être répétées 3 à 4 fois par jour (Loriol, 2001).

#### **IV.1.5 Durée du traitement**

Elle dépend de l'indication voulue de l'oligo-élément et de son délai d'action. Le pharmacien ne devra donc pas hésiter à conseiller une durée de traitement assez longue. En effet, le délai d'efficacité varie en fonction des oligo-éléments. Certains comme le cuivre, l'argent, le lithium et le bismuth agissent rapidement car leur délai d'action est rapide. Ils pourront être utilisés de façon ponctuelle pendant une dizaine de jours maximum. D'autres ont des délais d'action plus longs, comme le manganèse. Il faut compter 3 semaines pour entrevoir les premiers effets, et 2 à 3 mois pour les effets bénéfiques ; dans le cas de l'allergie saisonnière, un traitement préventif doit être commencé au cours de l'hiver.

Il ne faut pas hésiter à conseiller des traitements longs car il n'y a aucun effet d'accoutumance. Lorsque l'objectif est atteint et que le patient se sent mieux, il pourra espacer le rythme des prises et arrêter le traitement par la suite. L'efficacité est dose-dépendante jusqu'à un maximum, à partir duquel il est inutile de continuer un traitement (Douart, 1994).

#### **IV.1.6 Effets indésirables**

Il n'y a aucun effet secondaire si les posologies sont respectées. Seules des intolérances à certains oligo-éléments ont été observées chez quelques sujets :

- au cobalt avec des impressions de malaise et de vertige cessant dès l'arrêt du traitement,
- au cuivre avec des troubles digestifs et des crampes abdominales,

-au lithium avec des effets paradoxaux à type de nervosité,  
-à l'iode avec des allergies.

Avec le manganèse, les posologies sont toujours plus basses, car un possible phénomène de réactivation peut être retrouvé : exacerbations des symptômes allergiques en début de traitement. On conseillera, dans ce cas, de stopper pendant au moins 10 jours le traitement, puis de le reprendre petit à petit à une prise par semaine ou tous les 15 jours (ou en association avec du phosphore qui favorise la relance énergétique).

L'apparition de troubles du sommeil avec l'association cuivre-or-argent est à prendre en compte. C'est un phénomène de récurrence qui révèle des symptômes jusqu'alors latents (Douart, 1994).

#### **IV.1.7 Contre-indications**

En cas d'hypersensibilité à l'un des constituants, il est préférable d'éviter l'utilisation des oligo-éléments. En l'absence de données expérimentales et cliniques, il est recommandé, par mesure de précaution, d'éviter la prise au cours de la grossesse ou de l'allaitement. De plus, le sélénium et le bismuth sont contre-indiqués en dessous de 6 ans, du fait de son action sur le développement cérébral pour l'un, et de son effet neurotoxique pour l'autre<sup>7</sup>.

Les oligo-éléments ne peuvent pas être utilisés dans les états lésionnels graves et évolutifs, dans les insuffisances organiques graves, dans les psychoses et les névroses structurées : on parlera de non-indications cliniques (Douart, 1994).

#### **IV.1.8 Interactions médicamenteuses**

L'avantage des oligo-éléments est qu'il n'y a aucun effet iatrogène et aucune interaction médicamenteuse avec les autres thérapeutiques (allopathie, homéopathie...), à l'exception des Granions® de zinc. En effet, avec ce dernier, il est nécessaire de faire attention à l'association avec les tétracyclines, les pansements gastriques et les médicaments à base de Ca et de Fe, du fait du risque de chélation et donc de la baisse d'efficacité de la spécialité (Loriol, 2001).

Entre eux, ils peuvent interagir lors de l'absorption ou du métabolisme. Quand deux oligo-éléments ne possèdent qu'un seul transporteur membranaire ou plasmatique, ils peuvent entrer en compétition. Un oligo-élément peut aussi induire la synthèse d'une protéine de stockage, telle les MT qui diminuent l'absorption des autres métaux qu'elles peuvent fixer (Chappuis, 1991).

Cependant, ces interférences entre oligo-éléments (cf tableau 12) ne sont retrouvées qu'à des doses thérapeutiques ou toxiques et restent discrètes dans l'alimentation.

Tableau 12 : Interaction entre oligo-éléments (Chappuis et Favier, 1995).

<b>Oligo-élément</b>	<b>« Inhibé » par</b>
Cuivre	Zinc, Fer, Molybdène, Argent, Sélénium
Chrome	Zinc, Vanadium
Manganèse	Fer, Silicium
Sélénium	Argent, Cobalt, Cuivre, Manganèse
Zinc	Fer et Cuivre
Phosphore	Fer, Manganèse
Soufre	Cuivre

Exemples : Le fer réduit l'absorption du zinc, et le manganèse réduit l'absorption du fer ; en effet, ils utilisent les mêmes sites d'absorption et les mêmes molécules de transport. La compétition au niveau de l'absorption intestinale entre le cuivre et le zinc s'explique par le fait que ces deux éléments utilisent les mêmes MT. Un excès de zinc peut réduire l'absorption du cuivre : le zinc est alors considéré comme un « antagoniste » du cuivre (Chappuis et Favier, 1995).

Des molécules organiques présentes dans l'alimentation peuvent interagir avec certains oligo-éléments au niveau de l'absorption intestinale. La formation de complexes entre éléments-traces et molécules expliquent la majorité des interactions.

Certains facteurs alimentaires vont stimuler l'absorption de l'oligo-élément, alors que d'autres l'inhiberont (cf tableau 13). La prise se fera donc plutôt le matin à jeun et à distance des repas. Ces interférences restent modérées lors d'un apport alimentaire normal.

Tableau 13 : Interférences oligo-éléments/ alimentation (Chappuis et Favier, 1995).

<b>Oligo-élément</b>	<b>« Potentialisé » par</b>	<b>« Inhibé » par</b>
<b>Cuivre</b>	Protéine animales	Protéines végétales (soja) vitamine C
<b>Fer</b>	Protéines animales fructose, lactose acide citrique vitamines C, B9, B12 alcool	Lait, œufs, fromage (Ca) oxydants du fer (café, fibres) tanins (thé) acide oxalique (thé, épinards, oseille) piments
<b>Iode</b>		Thiocyanates (chou)
<b>Zinc</b>	Protéines animales acide citrique	Protéines végétales phytates fibres alcool

Par ces tableaux, le pharmacien peut apporter des conseils supplémentaires lors de la prise d'oligo-éléments. Lors d'un traitement, il est impératif de respecter la dose, la durée de traitement, les interférences.

## **IV.2 Les spécialités présentes à l'officine**

De nombreuses spécialités pharmaceutiques (disposant d'une AMM) ou compléments alimentaires sont retrouvés dans nos officines. Ils se distinguent par leur forme galénique, le choix du sel, la concentration en principe actif et les oligo-éléments représentés.

Ces produits peuvent être délivrés sans ordonnance et ne sont pas remboursés, exceptés le Rubozinc® (Remboursable à 30%, indiqué dans le traitement de l'acné), les Granions® de zinc (Remboursables à 30%, indiqué également dans le traitement de l'acné) et le Lithioderm® (Liste II, Remboursable à 30%, indiqué dans le traitement d'appoint de la dermatite séborrhéique du visage chez l'adulte).

Les oligo-éléments existent sous de nombreuses formes :

- en ampoules ou en solutions buvables (Oligosol®, Granions®)
- en comprimés sublinguaux (Oligostim®)
- en comprimés (Décramp®, Richelet® Protection cellulaire Essentiel 30+)
- en gel comme le Lithioderm® utilisé dans la dermatite séborrhéique pour ses propriétés cicatrisantes et anti-inflammatoires.
- en pansements comme les pansements à l'Argent, à visée anti-bactérienne.
- en spray nasal comme anti-allergique ou anti-infectieux : Sterimar® Cu, Actisoufre®, Rhinargion®, Oligorhine®.

Ils sont retrouvés soit sous forme unitaire (Al, Ag, Bi, Co, Cu, F, Li, Mg, Mn, Au, P, K, Se, S, Zn) soit en association (Cu-Au-Ag, Mn-Co, Mn-Cu, Mn-Cu-Co, Zn-Cu, Zn-Ni-Co).

Les laboratoires de dermo-cosmétiques utilisent aussi les éléments-traces dans leurs produits :

- L'eau thermale d'Avène® est très riche en oligo-éléments comme le zinc, le cuivre, le sélénium, le cadmium et elle est incorporée dans la plupart des produits de la gamme.
- L'eau thermale de la Roche Posay® est constituée de sélénium, de soufre, de cuivre et de zinc et entre dans la composition des différents produits.

Les oligo-éléments sont également présents dans de nombreux complexes pour réduire la fatigue et activer les défenses immunitaires, en association avec les vitamines, les probiotiques, les plantes....

Dans les complexes vitaminés, la concentration en oligo-élément est exprimée en quantité par prise (mg ou µg) et en pourcentage des apports nutritionnels journaliers (% AJR).

Exemple : Bion®3, Supradyn®, Berroca®, Ergysport®...

Les trois principaux laboratoires, acteurs en oligothérapie, référencent plusieurs spécialités médicamenteuses ou compléments alimentaires. Nous allons approfondir les spécialités suivantes : Granions®, Oligosol® et Oligostim®, afin de les comparer (cf tableau 14) et d'essayer d'en faire ressortir des informations nécessaires au conseil à l'officine.

Tableau 14 : Comparaison des spécialités Granions®, Oligosol® et Oligostim®<sup>6 7 8</sup>.

	<b>Laboratoire EA-pharma : Granions®</b>	<b>Laboratoire Labcatal : Oligosol®</b>	<b>Laboratoire Boiron : Oligostim®</b>
<b>Forme galénique</b>	Ampoule de 2 mL	Ampoule de 2 mL	Comprimé sublingual
<b>Forme des oligo-éléments</b>	Forme colloïdale	Sels (Gluconate)	Sels (Gluconate)
<b>Voies d'administration</b>	Voie orale	Voie sublinguale	Voie sublinguale
<b>Pratique</b>	Oligothérapie « nutritionnelle » et « catalytique »	Oligothérapie catalytique dans le cadre d'une médecine fonctionnelle sauf pour le chrome, l'iode, le sélénium.	Oligothérapie catalytique dans le cadre d'une médecine fonctionnelle

La prescription des Oligosol® et des Oligostim® est basée sur le principe de la maladie fonctionnelle et sur la notion de terrain. Il faut prendre en compte la vision globale de la personnalité du patient et l'interpréter en fonction des diathèses citées dans le chapitre 1. Le mécanisme principal est celui de la catalyse biologique, c'est-à-dire l'action de stimuler certains métabolismes potentiellement défailants dans une maladie fonctionnelle. Dans ce cas, la voie catalytique n'a pas pour objet de répondre à une carence. Les doses sont de l'ordre du milliardième de gramme.

Les spécialités Oligosol® et Oligostim® utilisent les gluconates, sels de l'acide gluconique obtenus par oxydation du glucose au niveau de sa fonction aldéhyde. L'absorption se fera donc par voie sublinguale (conseiller de garder le contenu de l'ampoule 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler ou de laisser fondre les comprimés sous la langue).

Dans l'oligothérapie fonctionnelle, il faut toujours associer un oligo-élément de base à un oligo-élément complémentaire. L'objectif est de modifier le terrain du patient par l'administration de remèdes spécifiques et l'administration de substances à faibles doses. Ce sont les seuls laboratoires qui commercialisent à la fois des spécialités unitaires et des oligo-éléments en association<sup>7</sup>. On classera, par la suite, le cuivre et le zinc dans le cadre d'une oligothérapie catalytique et fonctionnelle alors que le sélénium ne sera pas inclus dans les diathèses et restera seulement dans le cadre d'une oligothérapie catalytique.

Les Granions® n'utilisent pas la notion de diathèse et de médecine fonctionnelle. Le principe de ces spécialités est d'améliorer l'état de santé du patient en agissant sur la cause du problème et sur les symptômes, en complément possible d'autres traitements allopathiques. Elles peuvent prévenir ou compenser un déficit ou une carence, ou obtenir un effet thérapeutique. Les Granions® proposent des oligo-éléments en solution buvable, sous leur forme unitaire seulement, c'est-à-dire un oligo-élément par ampoule. Pour cela, le laboratoire utilise un procédé de fabrication particulier, le colloïde métallique. Les formes colloïdales sont des suspensions homogènes de particules solides d'oligo-élément au sein d'une solution à base d'amylose. Le goût sucré de l'amylose masque le goût parfois désagréable du métal. L'absorption se fera par voie orale (ampoules à diluer dans de l'eau) et non sublinguale<sup>8</sup>.

Seul le laboratoire des Oligosol® prend en compte les diathèses et les troubles fonctionnels chez un patient, en utilisant les oligo-éléments comme biocatalyseurs.

Les Oligostim® sont indiqués pour modifier le terrain, mais aucune donnée ne confirme son utilisation avec les diathèses.

Les Granions® utilisent certains oligo-éléments à plus forte dose, mais la notion de catalyse doit quand même rentrer en compte dans le mécanisme, ce qui explique que ces spécialités utilisent aussi la notion de modificateur de terrain dans leurs indications. Nous ne pouvons donc pas affirmer que tous les Granions® fassent partis de l'oligothérapie « nutritionnelle ».

La frontière est donc étroite entre ces spécialités et nous laisse avec des interrogations. Il est difficile de croire en l'existence de deux oligothérapies, sans qu'elles soient liées.

### IV.3 Applications des études à l'officine

Notre travail de thèse nous a permis de faire ressortir les indications de chacun des oligo-éléments étudiés : le chrome, le zinc, le sélénium et le cuivre chez la personne âgée. Le tableau suivant (tableau 15) regroupe les propriétés de chaque élément, afin de pouvoir les utiliser au quotidien.

Tableau 15 : Indications des oligo-éléments.

Chrome	Anomalies du métabolisme des glucides : intolérance au glucose, hyperglycémies modérées à jeun, diabète de type 2. Anomalies du métabolisme des lipides : perturbation du taux en cholestérol.
Sélénium	Antioxydant : intérêt dans les formations néoplasiques, les processus infectieux et immunitaires et le vieillissement de la peau et des phanères.
Zinc	Antioxydant, immunostimulant et indispensable au fonctionnement cérébral Affections cutanées et cicatrisation
Cuivre	Affections rhumatismales inflammatoires et au cours de l'arthrose. États infectieux

Les personnes âgées sont un groupe à risque de carence en élément-traces essentiels, du fait notamment d'une baisse d'un apport alimentaire et d'un vieillissement intrinsèque regroupant des facteurs génétiques et environnementaux. Ce déficit en oligo-éléments va donc accroître le risque d'infections, de maladies cardio-vasculaires, de cancers, de maladies inflammatoires (Zn, Se, Cu), de maladies neurodégénératives (Zn et Se) ou de diabète (Cr). Maintenir les apports optimaux apparaît donc être nécessaire, par la diversification alimentaire et l'utilisation de compléments alimentaires.

D'après les études menées, il serait intéressant de supplémenter en oligo-éléments chez la personne âgée, seulement si une carence est identifiée ou si un état pathologique est déclaré. Aucune données actuelles ne nous confirment un effet bénéfique de la supplémentation sans carence prouvée. Cependant, chez le sujet âgé, toute dénutrition protéino-énergétique (en dessous de 1500 kcal par jour) associe une carence en micronutriments.

Les sujets à risque de carence profonde, en particulier les sujets institutionnalisés, nécessiteraient une supplémentation plus renforcée. Les facteurs aggravants des carences peuvent être l'institutionnalisation, elle-même, ou les causes de celle-ci comme le manque d'autonomie et les maladies chroniques. Même si cette patientèle ne se rend pas à l'officine, une analyse précise des besoins de ces patients, tenant compte de leurs apports moyens, de leur capacité à utiliser les éléments traces et de leurs carences spécifiques, pourrait conduire à mieux adapter leurs apports nutritionnels en micronutriments (Roussel et al., 2009). Toutefois, ces affirmations ne sont jamais confirmées : les dosages des oligo-éléments sont très peu réalisés, ils sont peu fiables, présentent des difficultés d'interprétation et sont coûteux.

Dans un autre domaine, la supplémentation peut se faire dans une stratégie de « bien vieillir », notamment pour le zinc et le sélénium, puissants antioxydants. Ces oligo-éléments peuvent prévenir l'apparition et l'évolution des pathologies dégénératives et moduler la réponse immunitaire pour diminuer le risque d'infections. Cette démarche préventive est plus complexe ; elle entend diminuer les effets du vieillissement normal sur les tissus et les organes (Hébuterne et al., 2008). De plus, les demandes à l'officine concernant ces indications ne sont pas clairement définies et aucune des spécialités n'indiquent le mot « antioxydant ». Malgré leurs nombreux effets bénéfiques sur les dommages oxydatifs, le zinc et le sélénium sont difficiles à conseiller dans ce cas.

Par ailleurs, peu d'études sont réalisées car les essais sont longs, complexes et coûteux. Il faut donc rester prudent vis à vis des poly-supplémentations, dont on ne maîtrise pas les conséquences à long terme chez le sujet âgé.

Tout au long de ce travail, les études choisies s'orientent vers l'oligothérapie nutritionnelle. Elles traitent des éventuelles carences et de la nécessité de supplémenter en oligo-éléments ou non chez la personne âgée.

Afin de discuter de la possibilité de conseiller les oligo-éléments chez la personne âgée, nous allons comparer la composition et les indications des principales spécialités disponibles pour chaque oligo-élément traité.

## Le Chrome

D'un point de vue général, la supplémentation en chrome pour pallier une carence chez la personne âgée ne concerne que l'approche nutritionnelle. Nous allons présenter, dans le tableau 16, les deux spécialités sur le marché pour les comparer et montrer les différences de dosage.

Tableau 16 : Comparaison des deux spécialités à base de chrome.

<b>Granions® de chrome</b>	<b>Oligosol® de chrome</b>
Complément alimentaire	
<u>Propriétés</u> : Régulation du métabolisme des glucides et des lipides	
100 µg de chrome par ampoule (2 ampoules par jour = 250% AJR)	25 µg de chlorure de chrome par ampoule
<u>Posologie</u> : 2 ampoules par jour	<u>Posologie</u> : 1 ampoule par jour

Le chrome agit sur l'homéostasie glucidique en potentialisant l'action de l'insuline. L'alimentation des pays occidentalisés est souvent pauvre en chrome et les apports recommandés ne sont pas souvent atteints. De plus, nos habitudes de consommation en sucres rapides augmentent les besoins en chrome, en accélérant la perte urinaire. Le maintien d'un statut adéquat en chrome est important dans les groupes de population présentant une baisse de la sensibilité à l'insuline, tels que les sujets âgés, les sujets atteints d'un syndrome métabolique, les sujets obèses ou en surpoids, et les diabétiques de type 2. De plus, seules les personnes déficitaires en chrome répondent à la supplémentation. Dans ce cas, trois circonstances peuvent être établies :

- **Chez le patient présentant une hyperglycémie :**

Le chrome est employé sous forme unitaire en oligothérapie nutritionnelle. Chez les patients présentant une légère hyperglycémie, la supplémentation en chrome ne peut être que bénéfique. Ces sujets peuvent être des sujets âgés, des sujets en surpoids ou obèses à risque d'une baisse de la sensibilité à l'insuline.

Lorsque l'on découvre une glycémie élevée chez un patient, la stratégie thérapeutique est, dans un premier temps, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques.

L'objectif est d'obtenir une HbA1c < 6%. Si ce n'est pas suffisant, les antidiabétiques oraux seront alors nécessaires. Ainsi, en association de ces règles hygiéno-diététiques, il serait intéressant de conseiller un apport en chrome, afin de réguler ce métabolisme et de potentialiser l'action de l'insuline. Une liste des aliments riches en chrome pourrait aussi être proposée. Le Granions® de chrome sera le plus adapté, en terme de dosage. Il répond aux résultats des études qui recommandent un apport d'au moins 200 µg par jour pendant au moins 4 semaines (Anderson et al., 1983). Récemment, le laboratoire Granions® a reformulé son complément alimentaire à base de chrome, en augmentant la dose de chrome (100 µg par ampoule, contre 25 µg avant).

Le laboratoire Oligosol® dispose, lui aussi, d'une spécialité dosé à 25 µg par jour. Il n'est donc pas pertinent de le conseiller, dans cette approche nutritionnelle, du fait du dosage trop faible. De la même façon, les complexes vitamines/minéraux sont, eux aussi, peu dosés entre 20 et 25 µg de chrome comme Bion® adulte et seniors, Ergysport®, Arkovital® chrome.

- **Chez le patient diabétique :**

D'après les études menées, chez le patient diabétique, un apport de plus de 400 µg par jour serait nécessaire pour entrevoir un effet bénéfique. Dans ce cas, la posologie recommandée des compléments alimentaires est inadaptée pour parvenir aux dosages conseillés. De plus, les données sont insuffisantes pour pouvoir conseiller un apport en chrome chez le diabétique. Les essais réalisés administrent des doses de 400 à 1000 µg par jour et certaines études n'ont pas de résultats significatifs.

- **Contrôle du poids :**

Le chrome aurait aussi une indication privilégiée dans le contrôle du poids. Seule l'étude d'Anton et al. (2008) a montré que la prise de chrome a réduit la prise alimentaire, la sensation de faim et les envies de grignotage, sans résultats significatifs sur la baisse du poids. Cette hypothèse pourrait être développée dans le cadre de patients en surpoids, avec ou non un syndrome métabolique. À l'officine, cette approche pourrait être intéressante, du fait des nombreuses demandes des patientes pour perdre du poids. Cependant, les études ne sont pas assez nombreuses et ne sont pas spécifiques chez la personne âgée, comme le traite notre travail de thèse.

## Le Sélénium

Étant donnés ces effets bénéfiques au cours du vieillissement sur la longévité et le maintien des fonctions cognitives, son rôle clé dans l'immunité, les relations entre le statut sélénié et les infections virales, le sélénium est un oligo-élément nécessaire chez la personne âgée. Ces propriétés anti-carcinogènes sont incertaines mais encourageantes. Les sujets âgés, groupe à risque de déficit sélénié important, font de cet élément un bon candidat à la supplémentation. Maintenir les apports apparaît important pour retarder les troubles de la sénescence. Mais à l'heure actuelle, peu d'études sur la supplémentation du sélénium, seul, ont été réalisées ; même si les résultats sont encourageants. De plus, aucune des deux spécialités (cf tableau 17) ne répond à l'indication du sélénium comme antioxydant.

Tableau 17 : Comparaison des spécialités à base de sélénium.

<b>Granions® de sélénium</b>	<b>Oligosol® de sélénium</b>	<b>Oligostim® de sélénium</b>
Médicament disposant d'une AMM		
<u>Indication</u> : Modificateur de terrain en particulier au cours d'affections musculaires et cutanées		
0,96 mg de sélénium par ampoule	100 µg de sélénium sous forme de sélénite de sodium pentahydratée par ampoule	19 µg de séléno-levure
<u>Posologie</u> : 1 ampoule par jour	<u>Posologie</u> : 1 ampoule par jour	<u>Posologie</u> : 1 à 2 comprimés par jour

D'après les études menées, les activités antioxydantes et immunostimulantes seraient optimales pour des doses nutritionnelles de l'ordre de 55 µg par jour, sans être clairement déterminée. Aucune précision n'est également donnée sur la forme à utiliser et la durée de supplémentation. Les formes métabolites méthylées à des doses pharmacologiques de 200 à 400 µg par jour auraient des propriétés anti-cancéreuses. Mais le risque de toxicité doit être évalué et des études complémentaires sont nécessaires pour définir les conditions de mise en œuvre de ces suppléments.

Les trois spécialités sur le marché présentent la même indication, à des dosages très différents : modificateur de terrain des affections cutanées et musculaires. Ces indications sont très vastes et assez floues. Il est donc difficile de déterminer dans quel cadre conseiller ces médicaments.

Il faudra faire attention aux Granions® de sélénium, dosé à 0,96 mg soit 960 µg par jour. Nous ne sommes pas parvenus à comprendre pourquoi ce composé est autant dosé, surtout que l'on parle de limite de sécurité à partir de 150 µg par jour et de toxicité réelle à partir de 1000 µg par jour. Cependant, aucun effet indésirable n'a été déclaré depuis la mise sur le marché de cette spécialité. De plus, son indication de « modificateur de terrain » est en contradiction avec ce dosage. Si l'on utilise ce médicament, il est important d'informer le patient sur le risque de surdosage : ne pas dépasser une ampoule par jour et faire attention au sélénium dans les aliments ou dans d'autres compléments alimentaires afin d'éviter les surdosages. Le laboratoire conseille une ampoule par jour pendant 3 semaines, puis 1 à 2 ampoules par semaine.

L'Oligosol® de sélénium n'est pas inclus dans les diathèses et dans la médecine fonctionnelle, du fait de sa découverte plus tardive. Dosé à 100 µg (valeur au dessus des recommandations journalières), ce médicament serait donc plutôt intéressant pour notre conseil à l'officine, dans le cadre de fatigue chronique par exemple, sans pour autant avoir suffisamment de données permettant de confirmer son utilisation.

L'Oligostim® de sélénium, quant à lui, est très faiblement dosé (19 µg) ; indiqué aussi en tant que modificateur de terrain lors d'affections cutanées et musculaires, la posologie recommandée pourrait être plus adaptée chez l'enfant.

Vu que les études ont montré un effet préventif du sélénium sur le vieillissement prématuré, son apport ne pourrait être que bénéfique, dans une démarche de « bien être ». Un laboratoire a développé un complément alimentaire pour la protection cellulaire : Richelet® Protection cellulaire essentiel 30+. Il associe du sélénium sous forme de levure séléniée, dosé à 75 µg par comprimé, pour protéger les cellules de l'organisme contre les dommages oxydatifs et de la vitamine A, C et E. L'association avec les autres composés anti-oxydants comme la vitamine E, la vitamine C et le zinc permettrait d'avoir un effet optimal.

## **Le zinc**

Chez un sujet en bonne santé, ayant une alimentation variée, il y a peu de risque de déficit en zinc. Elle peut exister chez le sujet âgé, notamment en institution ou hospitalisé et surtout s'il existe des plaies, chez les alcooliques et les malades présentant des troubles digestifs. Ainsi, du fait des nombreuses propriétés du zinc, ce statut déficitaire s'accompagne d'une baisse de l'immunité et peut être un des facteurs du déclin cognitif. Le déficit pourrait facilement se corriger par un apport supplémentaire par voie orale de 10 à 20 mg par jour, sans dépasser 30 mg ; afin d'atteindre les apports nutritionnels recommandés. Le manque d'études de supplémentation avec le zinc, seul, et de spécialités proposées ne peuvent confirmer cette démarche.

Les indications actuelles du zinc sont limitées aux cas d'agueusie, d'anosmie ou de troubles de la cicatrisation (escarres, suites d'interventions chirurgicales), et surtout lors d'alimentations artificielles prolongées (20 à 30 mg/j). Aucune spécialité ne présente l'indication : propriétés antioxydantes et immunostimulantes. Il est donc difficile de conseiller cette supplémentation, d'autant plus que les dosages ne sont pas adaptés pour corriger cette carence. Les complexes vitamines/minéraux sont quant à eux peu dosés (par exemple, un apport en zinc de 5 mg dans le Bion3 ® seniors soit 33% des AJR), mais utilisent le zinc comme anti-oxydant.

Tableau 18 : Comparaison des spécialités à base de zinc.

Granions® de zinc	Oligosol® de zinc	Oligostim® de zinc
Médicament disposant d'une AMM		
<u>Indication</u> : Acné inflammatoire macrokystique et/ou nodulaire	<u>Indication</u> : Modificateur de terrain au cours d'affections cutanées	
15 mg de zinc par ampoule	0,470 mg de gluconate de zinc par ampoule soit 0,0674 mg de zinc	0,22 mg de gluconate de zinc par comprimé soit 0,032 mg de zinc
<u>Posologie</u> : 2 ampoules par jour, le matin à jeun, en une seule prise, pendant 3 mois, puis une ampoule par jour  <u>Attention aux interactions médicamenteuses</u> : tétracyclines, pansements gastriques, médicaments à base de Ca et de Fe (risque de chélation) + éviter les aliments riches en acide phytique (pain complet, germes de soja et maïs) au cours du repas qui suit la prise de zinc.	<u>Posologie</u> : 1 à 3 ampoules par jour	<u>Posologie</u> : 1 à 2 comprimés par jour

Le Granions® de zinc dans le cadre de l'AMM ne fait pas partie de notre sujet de thèse : on parle dans ce cas d'oligothérapie pharmacologique. Le zinc présent dans cette spécialité n'est pas employé pour pallier une carence, mais il a une indication bien précise dans le traitement de l'acné. En effet, la posologie indiquée annonce deux ampoules par jour, soit un apport de 30 mg par jour.

Cependant, cette spécialité, dosé à 15 mg de zinc par ampoule, pourrait s'avérer intéressante pour pallier une carence en zinc, fréquente notamment chez le patient institutionnalisé ou hospitalisé. Dans ce cas, nous serions dans une utilisation hors AMM. De plus, cette patientèle reste quand même peu représentée à l'officine.

Le zinc peut également être utilisé dans le cadre de l'oligothérapie fonctionnelle (Oligosol®) comme régulateur endocrinien dans les associations Zn/Cu et Zn/Ni/Co et comme modificateur de terrain dans les affections cutanées. Agissant comme bio-catalyseur, il peut modifier le terrain lors d'affections cutanées (indication identique pour les Oligostim® mais le dosage est encore plus faible), notamment lors de plaies pour accélérer la cicatrisation.

## Le Cuivre

Les propriétés antioxydantes du cuivre et son action protectrice sur les cartilages articulaires en rentrant dans la composition de la lysyloxydase, confirme ses indications dans les affections inflammatoires. Il agirait également en inhibant les cytokines pro-inflammatoires et la sécrétion des médiateurs de l'inflammation.

Cependant, ces dernières années, l'utilisation du cuivre a perdu de son importance, du fait du développement rapide de nombreux AINS. Le cuivre, dans l'organisme, n'est pas à risque de carence chez la personne âgée.

D'après les études menées chez l'animal, le cuivre, en association avec un anti-inflammatoire potentialiserait son action, et éventuellement, diminuerait le risque d'effets indésirables. Ces résultats intéressants seraient à développer chez l'homme pour montrer une efficacité significative.

Seule l'étude du Professeur Mazières, réalisée chez l'homme, a montré un effet positif des Granions® de cuivre dans le soulagement de la douleur au repos chez des patients souffrant d'arthrose (Mazières et al., 1999). Cette spécialité est la seule à avoir une AMM pour l'arthrose (cf tableau 19).

Tableau 19 : Comparaison des spécialités à base de cuivre.

<b>Granions® de cuivre</b>	<b>Oligosol® de cuivre</b>	<b>Oligostim® de cuivre</b>
Médicament disposant d'une AMM		
<u>Indications</u> : Modificateur de terrain au cours d'états infectieux et viraux, d'états grippaux, au cours d'affections rhumatismales inflammatoires.		
<u>Indication</u> : au cours de l'arthrose, seulement pour les Granions®		
0,3 mg de cuivre par ampoule	5,179 mg de gluconate de cuivre soit 0,7252 mg de cuivre par ampoule	220 µg de gluconate de cuivre soit 31 µg de cuivre
<u>Posologie</u> : 1 ampoule 3 fois par jour pendant la poussée inflammatoire, pendant 7 à 10 jours Présence de sulfites dans cette spécialité pouvant être responsables de réactions allergiques ou de bronchospasmes	<u>Posologie</u> : 1 à 2 ampoules par jour	<u>Posologie</u> : 1 ou 2 comprimé par jour

Les carences en cuivre sont rares, il n'est donc pas employé dans le cadre de l'oligothérapie nutritionnelle. Le cuivre est utilisé comme biocatalyseur.

D'après le tableau 20, les dosages pour chacune des spécialités sont variables de 0,3 à 0,7 mg par ampoule ; l'Oligosol® est plus dosé que le Granions®. Cependant, aux posologies indiquées, on se retrouve plus ou moins à la même dose par jour (à l'exception de l'Oligostim®) pour la même indication : modificateur de terrain au cours d'états infectieux et viraux, d'états grippaux, au cours d'affections rhumatismales inflammatoires.

En unitaire, le Granions® de cuivre pourra être conseillé lors de poussées inflammatoires au cours de l'arthrose, à raison de 1 ampoule 3 fois par jour pendant une dizaine jours. Il pourra éventuellement être associé au soufre (qui participe à la synthèse du cartilage) et à l'or (en cas d'inflammation).

En pathologie fonctionnelle, l'Oligosol® de cuivre est souvent utilisé en cas de rechute inflammatoire douloureuse. À la posologie de une à deux prises par jour, il pourra être associé au :

- Manganèse-Cobalt, dans le cadre d'un traitement de fond : 7 prises hebdomadaires pendant 6 mois, puis 3 à 4 prises hebdomadaires par la suite.
- Cuivre-Or-Argent, en début de maladie, dans l'arthrite rhumatoïde.

Les propriétés du cuivre ne font aucun doute dans le traitement de l'arthrose, mais des études supplémentaires devraient être réalisées, afin de montrer des résultats significatifs chez l'homme. De plus, l'action à la fois pro-oxydante et anti-oxydante du cuivre reste un aspect controversé. Il serait nécessaire d'approfondir ces données pour mettre en évidence l'effet bénéfique/risque d'une supplémentation à long terme en cuivre chez les sujets âgés.

Remarque : Le cuivre est un anti-bactérien, anti-viral et anti-fongique. Il permet d'activer les défenses immunitaires par la production d'anticorps et en protégeant des radicaux libres. D'où son indication dans les états infectieux aigus, chroniques ORL ou la grippe (Chappuis, 1991).

Les quatre oligo-éléments étudiés montrent des effets bénéfiques au cours du vieillissement. Cependant, des études supplémentaires doivent être envisagées afin de confirmer l'utilisation à plus ou moins long terme de ces éléments.

Les AMM de ces spécialités dépendent d'études cliniques qui n'étaient pas nombreuses à l'époque de leur obtention. Les indications sont donc basées sur des essais anciens. Toutefois, aucun cas de pharmacovigilance n'a été détecté, pouvant amener à une mise à jour de l'AMM ou un retrait du marché. Les laboratoires actuels restent aussi peu disposés à donner des informations supplémentaires sur l'élaboration de leurs produits, ce qui est difficile pour l'application de conseil à l'officine.

De plus, l'évaluation des besoins et des déficits restent encore complexes par manque de temps, de données ou pour des raisons économiques. Même si maintenant, les oligo-éléments font l'objet d'apports recommandés pour la population française, aucune donnée ne permet de dire qu'une supplémentation a un effet bénéfique en dehors d'une carence prouvée.

Dans ce cas, le principe de base est d'éviter les doses élevées, de ne pas dépasser les limites de sécurité conseillées pour chaque élément-traces et de ne prescrire que des micro-nutriments déficitaires chez le sujet âgé. Certaines spécialités d'oligothérapie étudiées précédemment et les formules multivitaminiques et minérales faiblement dosées peuvent être privilégiées, sans toutefois confirmer leur efficacité (Favier, 2009).

D'un point de vue général, ce travail de thèse a permis de faire ressortir les principaux avantages et inconvénients (cf tableau 20) de l'utilisation de l'oligothérapie. Cette pratique reste facile à utiliser en terme de tolérance pour le patient : peu d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. Elle a également prouvé son efficacité contre les dommages oxydatifs de l'organisme et dans certaines pathologies. Cependant, le manque de formations et d'études réalisées rend difficile le conseil à l'officine. Les spécialités sur le marché ne sont pas toujours adaptées. De plus, la frontière entre oligothérapie catalytique et nutritionnelle n'est pas nette. L'oligothérapie catalytique dans le cadre d'une maladie fonctionnelle ne rentre pas dans le cadre d'études scientifiques ; ainsi, cette pratique nécessiterait plus de formations pour délivrer le bon conseil.

Tableau 20 : Avantages et inconvénients de l'oligothérapie.

AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peu d'effets indésirables</li> <li>• Pas d'interactions médicamenteuses avec l'allopathie, association intéressante</li> <li>• Facilité d'utilisation</li> <li>• Supplémentation intéressante chez la personne âgée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prix</li> <li>• Peu d'études réalisées</li> <li>• Les dosages ne conviennent pas toujours</li> <li>• Difficulté de conseiller l'oligothérapie fonctionnelle</li> <li>• Frontière difficile entre l'oligothérapie catalytique et nutritionnelle</li> <li>• Peu d'informations sur les produits</li> <li>• Peu de formations, pas de DU</li> <li>• Peu de médecins oligothérapeutes</li> </ul>

# CONCLUSION

Aujourd'hui, l'impact des facteurs environnementaux sur la santé humaine est de plus en plus d'actualité. Dans un contexte de vieillissement des populations, l'élaboration de recommandations et de mesures préventives représente un domaine important en terme de santé publique. Parmi ces facteurs figurent les conseils hygiéno-diététiques dont l'alimentation et les médecines alternatives comme l'oligothérapie. Ce travail de thèse nous a permis d'approfondir des connaissances théoriques sur l'oligothérapie, dont l'action adjuvante au reste de la thérapeutique garde toute sa valeur.

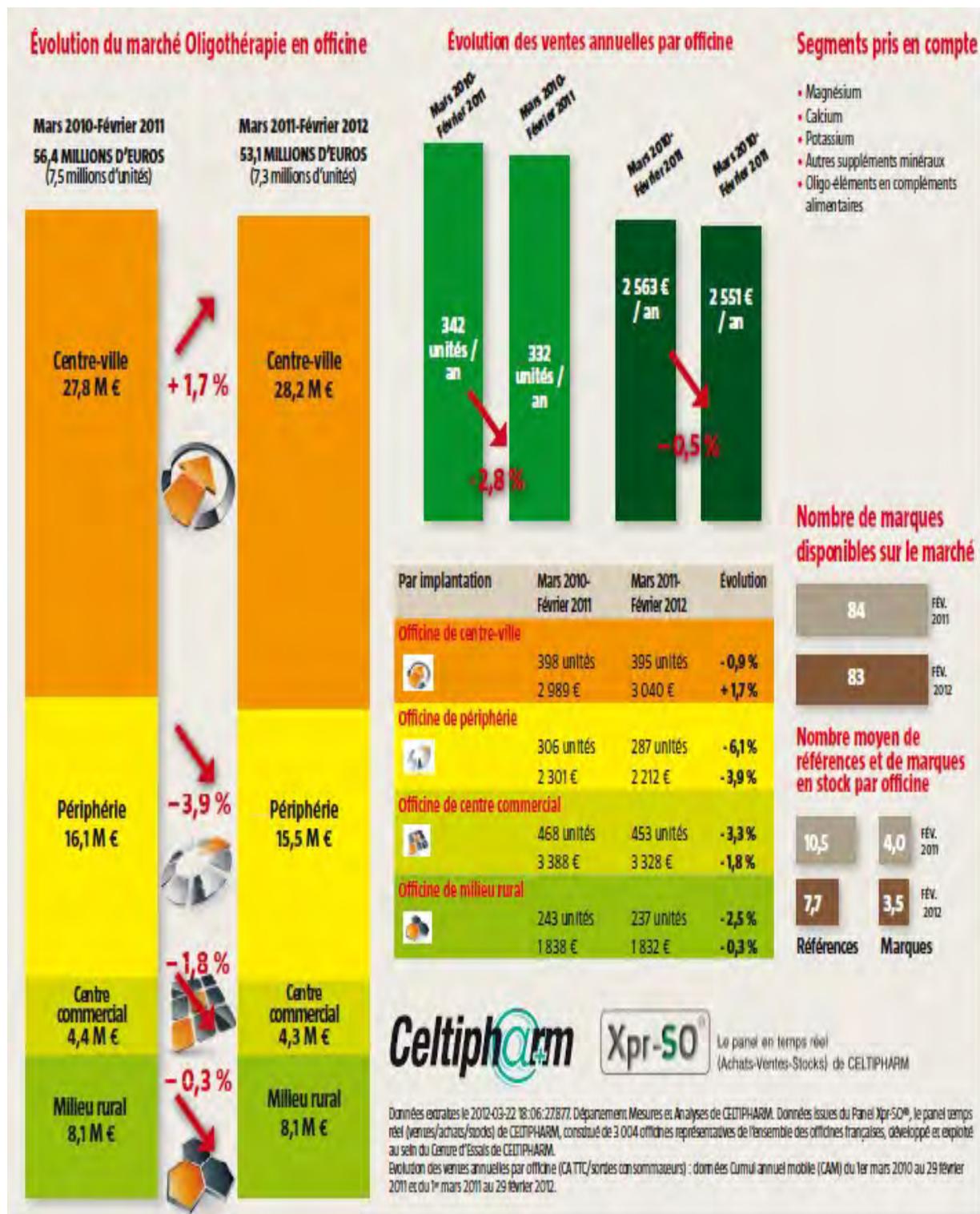
Les sujets âgés sont un groupe à risque de carences profondes en oligo-éléments, dues notamment à de nombreuses modifications physiologiques et métaboliques rencontrées au cours du vieillissement. Le risque de déficit en zinc peut conduire notamment à une baisse de l'immunité, à des troubles de la croissance et de la cognition et à un risque oxydatif plus élevé. Le sélénium est aussi un puissant anti-oxydant. Sa carence peut favoriser le déclin des fonctions cognitives, associé à une baisse des fonctions immunitaires. Celle-ci pourrait être liée à l'apparition de certains cancers. Le chrome joue un rôle clé dans l'homéostasie glucidique et des lipides via un effet potentialisateur de l'insuline. Le cuivre, quant à lui, est indiqué au cours de l'arthrose grâce à ces propriétés protectrices des cartilages, son action antioxydante et son action sur les médiateurs de l'inflammation.

Maintenir les statuts optimaux en oligo-éléments apparaît alors être un objectif important, grâce à la diversification alimentaire (aliments riches en oligo-éléments) et à l'utilisation de l'oligothérapie nutritionnelle. Si le chrome et le cuivre peuvent être plus facilement conseillés à l'officine; l'effet antioxydant du zinc et du sélénium vise à répondre à des demandes plus compliquées. De plus, les spécialités présentes à l'officine ne sont pas toujours adaptées.

De plus, la frontière entre oligothérapie nutritionnelle et catalytique n'est pas claire. Cette dernière utilisant les oligo-éléments comme biocatalyseurs et non pour prévenir ou traiter une carence, demande une bonne maîtrise des diathèses et des troubles fonctionnels. Or, peu de formations existent, rendant le conseil à l'officine compliqué.

Enfin, la personne âgée, sujette aux carences, restent un groupe de patients difficile à prendre en charge. Souvent polymédicamentés, il peut être complexe de proposer ces spécialités. Le débat reste donc ouvert, dans l'attente de nouvelles données.

# Annexe 1: Place de l'oligothérapie à l'officine (Lamirand, 2012)



**Annexe 2 : Teneur en chrome dans les aliments et les boissons.  
(d'après Roussel, 2007)**

**Boissons et Produits laitiers**

<b>Boissons</b>	<b>ng/ml</b>
Eau du robinet	0,09
Evian	0,07
Contrex	0,08
Vittel	0,07
Vernet	0,06
Volvic	0,33
Thé vert à la menthe	1,2
Thé de chine	0,83
Café	0,74
Infusion	0,45
Infusion à la menthe	0,77
Chicorée	1,04
Chicorée avec lait	1,65
Jus de pamplemousse	19,6
Jus d'orange	1,06
Jus de citron	0,82
Jus de fruits multivitaminé	3,33
Vin rouge	15,44
Bière	1,29
Whisky	0,78
<b>Produits laitiers</b>	<b>ng/g</b>
Fromage blanc 20%	28,92
Yaourt	1,48
Yaourt 0%	3,69
Yaourt aux fruits	8,94
<b>Vache qui rit</b>	<b>47,49</b>
Edam	5,54
<b>Gruyère</b>	<b>29,97</b>
Camembert	6,88

Brie	3,65
Saint nectaire	6,32
Saint Marcellin	1,51
Fromage de chèvre	2,04
Lait en poudre	0,62
Lait demi-écrémé	0,54
Beurre	5,78
Margarine	0,43

### **Pains et céréales (ng/g)**

<b>Baguette</b>	<b>224,84</b>
Pain de campagne	91,34
Pain grillé	63,03
Biscotte	58,18
Pain au sésame	5,82
Pain aux 6 céréales	30,58

### **Fruits (ng/g)**

Clémentine	22,65
Orange	31,09
<b>Pomme</b>	<b>37,78</b>
Kiwi	72,28
Fraises	7,71
Poire	7,45
Banane	4,01
Noix	0,4
<b>Pruneaux</b>	<b>55,71</b>
<b>Abricots secs</b>	<b>33,84</b>

**Confitures/Chocolats (ng/g)**

<b>Chocolat noir</b>	<b>1428</b>
Chocolat blanc	7,81
Chocolat au lait aux amandes	7,77
Chocolat noir aux amandes	74,49
Miel	18,19
Pâte à tartiner	62,11
Confiture de coings	6
Confiture de mûres	19,1
Confiture de groseilles	13,2

**Bonbons et Pâtisseries (ng/g)**

Compote de pomme	13,98
Compote pomme/rhubarbe	13,62
<b>Mousse au chocolat</b>	<b>131,3</b>
Crème brûlée	5,87
<b>Céréales au chocolat</b>	<b>316,03</b>
Tarte aux pommes	8,56
Cookies	7,31
Bonbons	17,59

**Viande et poisson (ng/g)**

Saucisse à la tomate	27,95
Jambon de paris	23,15
Côte de porc	28,02
Côte de veau	18,28
Beefsteack	2403
<b>Steak haché</b>	<b>4553</b>
Poulet grillé	38,3
Surimi	23,92
Lieu noir	26,86
Cabillaud	14,71
Bar	29,73
Sole	39,53
Merlan	15,57
Œufs à la coque	2,93

**Légumes (ng/g)**

<b>Poireau</b>	<b>51,87</b>
Céleri	11,85
Haricots verts	20,52
Carottes	4,81
Artichaut	3,55
Tomates	4
Avocat	19,11
<b>Salade verte</b>	<b>49,03</b>
Radis	26,06
Betterave	6,37
Gratin de brocoli	21,98
Soupe de légumes	6,2

**Plats cuisinés (ng/g)**

Épinards à la crème	37,72
Ravioles	242,74
Endives au jambon	25,1
Gratin d'endives	7,43
Quenelles	45,89
Tarte aux poireaux et au bacon	77,07
Pommes de terre à l'eau	51,02
Gratin de blettes	172,17
Ratatouille	45,54
Tarde saumon/oseille	25,83
Soupe à l'oseille	190,79
Légumes verts et riz	31,22
Soupe à l'oignon et gruyère	14,22
Thon à la tomate et riz	130,76
Quinoa	16,5
Lapin aux carottes	59,11
Gratin dauphinois	28,61
Bouillon de poireaux	1,26
Couscous	51,16
Jambon, poireaux et gruyère	23,99
Cordon bleu	96,67
Tarte au saumon	25,83
Carottes cuites au beurre	40,43
Riz	12,41
Pâtes au parmesan	11,63
Omelette	56,36
Saucisson	117,17
Purée	104,54
Pommes de terre sautées	20,33
Pâtes à la bolognaise	35,98

### **Annexe 3 : Mécanisme d'action de l'insuline (Karaca et Magnan, 2013).**

L'insuline est une hormone synthétisée par les cellules  $\beta$  du pancréas, elle joue un rôle anabolique majeur au niveau :

- du transport et de l'entrée du glucose dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux,
- De la glycogénèse et la lipogénèse,
- de l'inhibition de la glycogénolyse, de la néoglucogénèse et de la lipolyse,
- de la synthèse protéique
- du contrôle de l'apoptose et de la synthèse d'ADN de diverses cellules.

La fixation de l'insuline a son récepteur est indispensable pour fonctionner. Le foie, le tissu adipeux et les muscles squelettiques sont les trois principaux tissus où elle mène son action.

Le récepteur spécifique de l'insuline est composé de deux sous-unités  $\alpha$  extra-cellulaire qui contiennent le site de liaison de l'insuline et de deux sous-unités  $\beta$  transmembranaires, dont leur rôle est une activité enzymatique de protéine kinase.

Si l'insuline est absente, les sous-unités  $\alpha$  sont responsables d'une inhibition de type allostérique sur l'activité kinase des sous-unités  $\beta$  et le récepteur est inactif.

À l'inverse, l'insuline se fixe sur les sous-unités  $\alpha$ , entraînant une modification de la conformation de la chaîne  $\alpha$ . Le récepteur devient donc actif et un ensemble de réactions de phosphorylations se mettent en place.

L'effet de l'insuline sur la stimulation de l'utilisation du glucose dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux est la plus intéressante. Cette hormone va être responsable de la translocation de vésicules contenant des transporteurs de glucose Glut4 et Glut1, pour une entrée massive de glucose.

## **Annexe 4 : Le stress oxydant et les radicaux libres (Roussel et Ferry, 2002).**

Un radical libre est une molécule ou un atome possédant un électron dépareillé sur sa couche externe. Les radicaux libres sont l'ion superoxyde ( $O_2^{\cdot -}$ ) et le radical hydroxyle ( $HO^{\cdot}$ ), auxquels peuvent se rajouter les peroxydes et hydroperoxydes.

Ils sont produits en petite quantité pour remplir leurs fonctions physiologiques (respiration cellulaire, phagocytose, synthèse des prostaglandines, effets des radiations ionisantes) et sont ensuite détruits par des enzymes.

L' état de stress oxydant est du à un déséquilibre de la balance pro/anti-oxydante, lorsque la production de radicaux libres dépasse les lignes de défense de l'organisme. Il est lié soit à une formation excessive de radicaux libres, soit à un défaut du système physiologique de destruction des radicaux libres.

Lors du vieillissement ou des pathologies chroniques (inflammation, maladies ischémiques ou cardio-vasculaires) la production accrue de radicaux libres dans l'organisme provoque des dommages à différents niveaux, avec une mort de la cellule :

→ peroxydation lipidique : atteinte des membranes biologiques.

→ altération des acides nucléiques : mutations.

→ atteinte des protéines : inhibition activité enzymatique ou altérations métaboliques et structurales.

Les mécanismes de défenses de l'organisme neutralisent ces espèces toxiques par des composés anti-oxydants. Trois groupes se distinguent :

### a) Les enzymes spécifiques intracellulaires :

→ la superoxyde dismutase (SOD) qui détruit l'anion superoxyde.

→ la catalase

→ la glutathion peroxydase (GSH), toutes deux détruisent le peroxyde d'hydrogène.

### b) Les vitamines :

→ la vitamine E ou  $\alpha$ -tocophérol.

→ la vitamine A ou  $\beta$ -carotène.

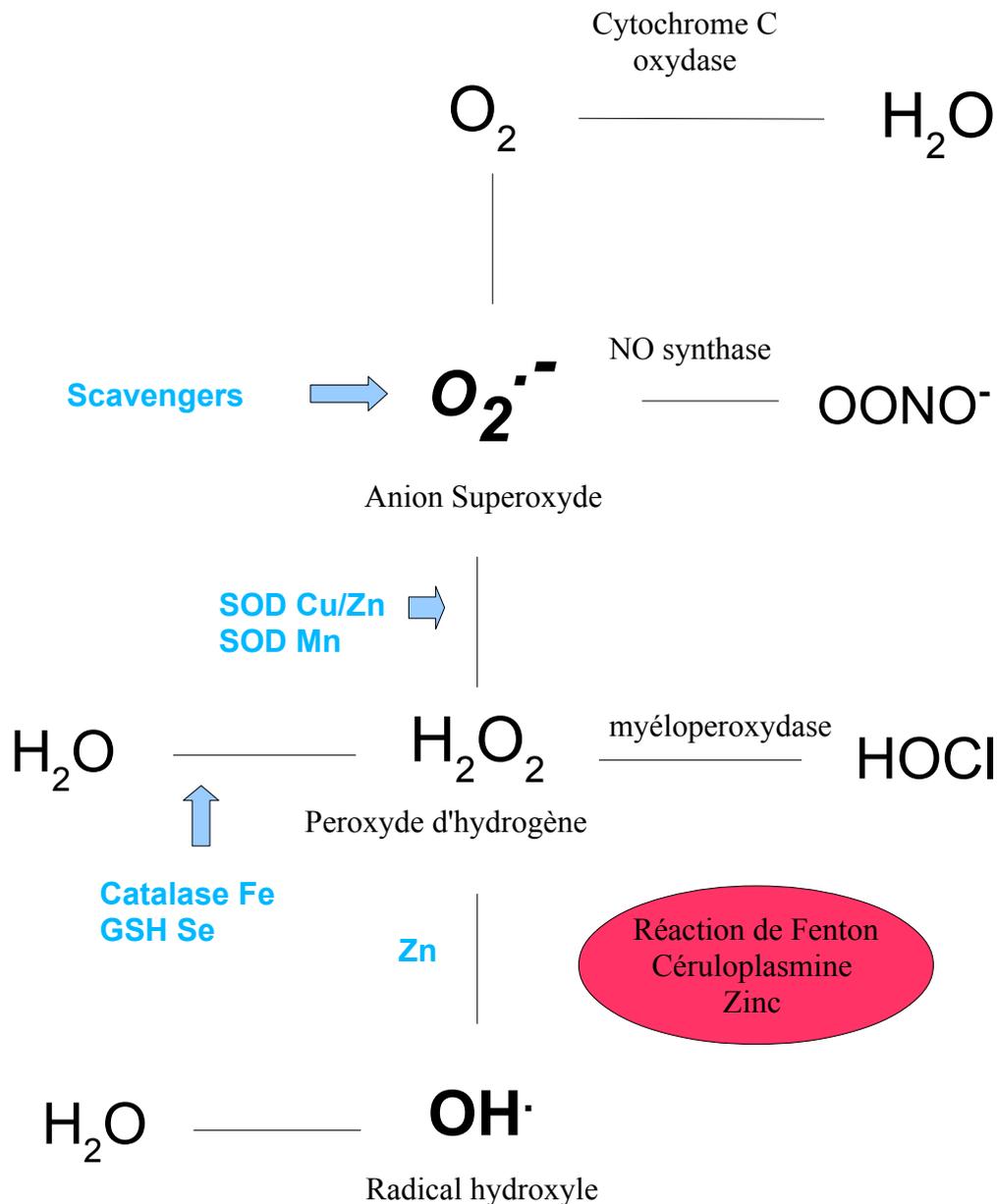
→ la vitamine C ou acide ascorbique.

Elles possèdent une action complémentaire et synergique vis-à-vis des enzymes spécifiques.

c) Les anti-oxydants occasionnels : la céruloplasmine, l' $\alpha$ -1 trypsine, la méthionine, les acides nucléiques, l'acide urique, la tyrosine...

d) Les oligo-éléments essentiels au système de défense : le zinc, le sélénium, le manganèse, le cuivre et le fer.

Figure 19 : Mode d'action des oligo-éléments dans la lutte contre les radicaux libres.  
(Bontemps, 2008)



Son rôle est de neutraliser l'anion superoxyde en le transformant en peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ , qui sera, ensuite, éliminé par la glutathion peroxydase ou la catalase et empêchera la formation de dérivés encore plus toxiques comme le peroxynitrite ou le radical hydroxyle  $HO^{\cdot}$  (formé par l'interaction de l'anion superoxyde et du fer ou cuivre).

**Annexe 5 : Principales métalloenzymes à zinc (D'après Seve et al., 2002).**

Noms	Source	Rôle	Nombre d'atomes de zinc par molécule
<b>Oxydoréductases</b>			
Alcool déshydrogénases	Vertébrés, plantes, levure	A et D	4
Lactate déshydrogénases	Barnacle		
Lactate cytochrome réductase	Levure		4 à 6
Superoxyde dismutases	Vertébrés, champignons, bactéries et plantes		2
<b>Transférases</b>			
Aspartate transcarbamyloses	E.Coli	B	
transcarboxylases	Propionibacterium shermanii		
Phosphoglucomutases	Levure		
ARN polymérase	Germe de blé, bactéries, virus	A	
ADN polymérase	Phage T4, oursin	A	1
Transcriptases reverses	Virus oncogènes	A	2
Transférase d NT terminale	Thymus de veau	A	
Poly-A-polymérase nucléaires	Foie de rat, virus	A	
Mercaptopyruvate sulfurtransférase	E.coli		
Téломérase			
<b>Hydrolases</b>			
Phosphatases alcalines	Mammifères, bactéries	A,D	4
Fructose 1,6-biphosphatases	Mammifères	C	
Phosphodiéstérases	Venin de serpent	A	

Phospholipase C	Bacillus cereus	A	
Nucléases P1	Penicillium citrinum		
alpha-amylases	Bacillus subtilis	B	
Alpha D-mannodidases	Fève		
Aminopeptidases	Mammifères, champignons, bactéries	A,C	
Aminotripeptidases	Intestin de lapin	A	
Procarboxypeptidases A	Pancréas	A	
Procarboxypeptidases B	Pancréas	A	
Carboxypeptidases A	Vertébrés, crustacés	A	1
Carboxypeptidases B	Mammifères, crustacés	A	1
Carboxypeptidases (autres)	Mammifères, crustacés, bactéries, streptomyces albus	A	
Dipeptidases	Mammifères, bactéries	A	2
Enzyme de conversion à l'angiotensine	Mammifères	A	
Protéases neutres	Vertébrés, champignons, bactéries	A	1 à 2
Collagénases	Mammifères, bactéries	A	
Elastases	Pseudomonas aeruginosa		
Aminocyclases	Rein de cochon		
Bétalactamases II	Bacillus cereus	A	
Créatininases	Pseudomonas putida		
Dihydropyrimidine aminohydrolases	Foie de bœuf		
AMP désaminases	Muscle de lapin		
Nucléotide pyrophosphatases	Levure	A	

<b>Lyases</b>			
Fructose 1,6-biphosphatases aldolases	Levure, bactéries	A	
Rhamnulose 1-phosphate aldolases	E.coli	A	
Anhydrases carboniques	Animaux, plantes	A	1
Glyoxalases I	Mammifères, levures	A	2
<b>Isomérases</b>			
Phosphomannose isomérase	Levure		4
<b>Ligases</b>			
PRNT synthétases	E.coli, bacillus stearothermophilus	A	
Pyruvate carboxylases	Levure, bactéries		

A: rôle catalytique

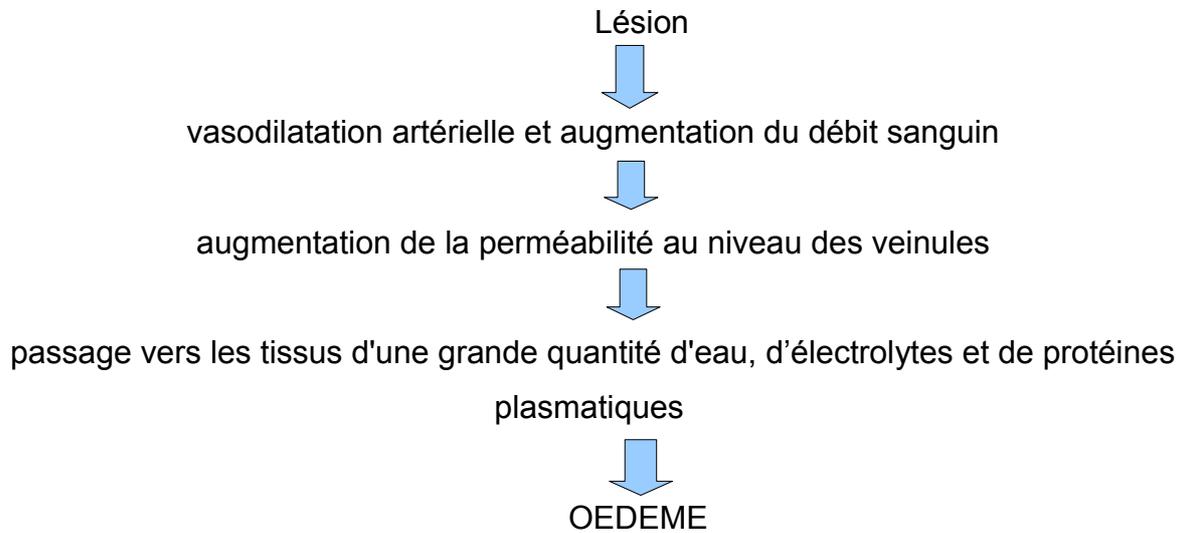
B: rôle structural

C: rôle régulateur

D: rôle non défini

## Annexe 6 : Mécanisme de l'inflammation<sup>5</sup>.

### 1. Réaction vasculaire



Médiateurs de l'inflammation: Sécrétion et libération de leucotriènes, des prostaglandines,  $IL\beta_1$ ,  $TNF-\alpha$ , acide arachidonique, bradykinine, histamine...

### 2. Infiltration cellulaire

- Accumulation de leucocytes sur les parois des vaisseaux, puis vers le foyer de l'inflammation qui libèrent des substances qui les attirent : c'est le chimiotactisme.
- Production de macrophages et phagocytose
- Production de radicaux libres liés à l'oxygène.

### 3. Modification des tissus interstitiels : isolement du foyer inflammatoire par la formation d'un réseau interstitiel de fibrine.

# **BIBLIOGRAPHIE**

ABRAHAM AS, BROOKS BA, EYLATH U.

*The effects of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with and without non-insulin-dependant diabetes.*

Metabolism, 1992 July, 41(7), 768-771.

AFONSO V, CHAMPY R, MITROVIC D, COLLIN P, LOMRI A.

*Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales.*

Revue du rhumatisme, 2007, 74, 636-643.

AKBARALY N T, ARNAUD J, HININGER-FAVIER I, GOURLET V, ROUSSEL AM, BERR C

*Selenium and Mortality in the Elderly: Results from the EVA Study.*

Clinical chemistry, 2005, 51(11), 2117-2123.

AKBARALY N T, HININGER-FAVIER I, CARRIERE I, ARNAUD J, GOURLET V, ROUSSEL AM, BERR C.

*Plasma Selenium over time and cognitive decline in the elderly.*

Epidemiology, 2007 January, 18(1), 52-58.

AMATO P, MORALES AJ, YEN SS.

*Effects of chromium picolinate supplementation on insulin sensitivity, serum lipids, and body composition in healthy, nonobese, older men and women.*

Journal Gerontology A Biol Scie Med, 2000 May, 55, 260-263.

ANDERSON RA, POLANSKY MM, BRYDEN NA, ROGINSKI EE, MERTZ W, GLINSMANN W.

*Chromium supplementation of human subjects : effects on glucose, insulin, and lipid variables.*

Metabolism, 1983 September, 32(9), 894-899.

ANDERSON RA, CHENG N, BRYDEN N A, POLANSKY M M, CHENG N, CHI J, FENG J.

*Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes.*

Diabetes, 1997, 46, 1786-1791.

ANDERSON Richard A.

*Chromium, Glucose Intolerance and Diabetes.*

Journal of the American College of Nutrition, 1998, 17(6), 548-555.

ANDERSON RA

*Chromium in the prevention and control of diabetes.*

Diabetes and Metabolism, 2000, 26, 22-27.

ANDERSON RA, ROUSSEL AM, ZOUARI N, MAHJOUR S, MATHEAU JM, KERKENI A.

*Potential antioxidant effects of Zinc and Chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus.*

Journal of the American College of Nutrition, 2001, 20(3), 2001, 212-218.

ANDRIOLLO-SANCHEZ M, HININGER-FAVIER I, MEUNIER N, TOTI E, ZACCARIA M, BRANDOLINI M, BUNLON M, POLITO A, O'CONNOR JM, FERRY M, COUDRAY C and ROUSSEL AM.

*Zinc intake and status in middle-aged and older European subjects: the ZENITH study.*  
European Journal of Clinical Nutrition, 2005, 59, Suppl 2, 37-41.

ANDRIOLLO-SANCHEZ M, HININGER-FAVIER I, MEUNIER N, VENNERIA E, O'CONNOR JM, MAIANI G, POLITO A, BORD S, FERRY M, COUDRAY C, ROUSSEL AM  
*No Antioxidant Beneficial Effect of Zinc Supplementation on Oxidative Stress Markers and Antioxidant Defenses in Middle-Aged and Elderly Subjects: The Zenith Study.*  
Journal of the American College of Nutrition, 2008, 27(4), 463–469.

ANTON SD, MORRISON CD, CEFALU WT, MARTIN CK, COULON S, GEISELMAN P, HAN H, WHITE CL, WILLIAMSON DA.

*Effects of chromium picolinate on food intake and satiety.*  
Diabetes Technology and Therapeutics, 2008, 10(5), 405-412.

APFELBAUM M., ROMON M., DUBUS M.

*Diététique et nutrition.*  
7ème édition, Elsevier-Masson, 2009, vol.1, 516p.

BAROUKI ROBERT

*Stress oxydant et vieillissement.*  
Médecine/Sciences, 2006 Mars, 22, 266-72.

BECK MELINDA A.

*Selenium and Vitamin E Status: Impact on Viral Pathogenicity.*  
The journal of Nutrition, 2007, 137, 1338-1340.

BLOUIN Eric et VIGNON Eric

*Arthrose et Cuivre.*  
Réflexions Rhumatologiques, 2008 Février, Tome 12, n°106, 2-7.

BOHIC S, GHERSI-EGEA JF, PAOLETTI P, ARNAUD J, HUNOT S, BOOM A, BOURON A.

*Rôles biologiques des éléments-traces dans le cerveau : exemples du Zn et du Fe.*  
Revue neurologique, 2011, 67, 269-279.

BONTEMPS F.

*Comprendre l'oligothérapie-Le Moniteur des Pharmaciens*  
Cahier n°2758, Décembre 2008, 15p.

BRIGO B.

*Logique thérapeutique des oligoéléments et des remèdes en lithothérapie.*  
2ème édition, Boiron SA France, 1993, 408.

CEFALU W.T., BELL-FARROW A.D., STEGNER J. *et al.*

*Effect of chromium picolinate on insulin sensitivity in vivo.*  
Journal Trace Element. Exp. Med., 1999, 12, 71-83.

CEFALU WT, ROOD J, PINSONAT P, QIN J, SEREDA O, LEVITAN L, ANDERSON RA, ZHANG XH, MARTIN JM, MARTIN CK, WANG ZQ, NEWCOMER B.  
*Characterization of the metabolic and physiologic response to chromium supplementation in subjects with type 2 diabetes mellitus.*  
Metabolism Clinical and Experimental, 2010, 59, 755–762.

CHAPPUIS Philippe  
*Les oligoéléments en médecine et biologie*  
Edition Lavoisier, 1991, vol.1, 653p.

CHAPPUIS Philippe et FAVIER Alain  
*Les oligoéléments en nutrition et en thérapeutique.*  
Edition Lavoisier, 1995, vol.1, 474p.

CHENG HSING-HSIEN, MING-HOANG LAI, WEN-CHI HOU, AND CHEN-LING HUANG  
*Antioxidant Effects of Chromium Supplementation with Type 2 Diabetes Mellitus and Euglycemic Subjects.*  
Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2004, 52, 1385-1389.

CURTAY Jean-Paul  
*Nutrithérapie : Bases scientifiques et pratique médicale.*  
Testez Editions, 2008, 768p.

CYNOBER L, ALIX E, ARNAUD-BATTANDIER F, BONNEFOY M, BROCKER P, CALS MJ, CHERBUT C, COPLO C, FERRY M, GHISOLFI-MARQUE A et al.  
*Apports nutritionnels conseillés chez la personne âgée.*  
Nutri Clin Métabol, 2000, 14 Suppl 1, 3-60

DOUART Jean-Patrice  
*L'oligothérapie en pathologie fonctionnelle : Données scientifiques et cliniques.*  
Edition Maloine, 1994, 293p.

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

DUFFIELD A J, REID M E, TURNBULL BW, COMBS Jr GF, SLATE EH, FISCHBACH LA, MARSHALL JR and CLARK LC.  
*Baseline Characteristics and the Effect of Selenium Supplementation on Cancer Incidence in a Randomized Clinical Trial: A Summary Report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial.*  
Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 2002 July, 11, 630–639.

FAVIER A.  
*Supplémentation et mesure du statut biologique en micronutriments : intérêt en pratique.*  
Pôle biologique, CHU Grenoble, 2009 Novembre, 3(5), 467-475.

FERRY M, MISCHLICH D.  
*Nutrition de la personne âgée*  
Elsevier Masson, 4ème édition, 2012, 347p.

GAUTHIER Yolande  
*Le sélénium-Le Moniteur des Pharmaciens.*  
parution du 22/06/2013, N°2989

GIRODON F, GALAN P, MONGET AL, BOUTRON-RUAULT MC, BRUNET-LECOMTE P, PREZIOSI P, ARNAUD J, MANUGUERRA JC, HERCBERG S.  
*Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients.*  
Arch.Intern.Med, 1999, 159, 748-754.

GUESSOUS F, DARAN JC, VIOSSAT B, MORGANT G  
*Ternary copper(II) complexes with indomethacin, a potent non-steroidal anti-inflammatory drug, anti-inflammatory properties and prevention of gastro-intestinal side effects by nanocapsules.*  
Metal-Based Drugs, 1998, 5(6), 337-345.

GUIRAUD P, FAVIER A, HORN N.  
*Métabolisme du cuivre*  
Encyclopédie Médico-chirurgicale, Elsevier SAS, 2003, 10-359-C-10, 10p.

HÉBUTERNE X, ALIX E, RAYNAUD-SIMON A. et al.  
*Traité de nutrition de la personne âgée : nourrir l'homme malade.*  
Heildeberg, Spinger : Paris, 2008, 312p.

HERCBERG Serge  
L'étude SU.VI.MAX, un essai contrôlé randomisé, en double aveugle, testant l'effet de la supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants sur la santé.  
Ann Pharm Fr, 2006, 64, 397-401.

JAEGER de C et CHERIN P.  
*Les théories du vieillissement.*  
Médecine et Longévité, 2011, 3, 155-174.

JEEJEEBHOY KN, CHU RC, MARLISS EB, GREENBERG GR, BRUCE-ROBERTSON A.  
*Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation in a patient receiving long-term total parenteral nutrition.*  
Am J Clin Nutr, 1977, 30, 531-538.

KARACA M, MAGNAN C.  
Production et sécrétion de l'insuline par la cellule  $\beta$  pancréatique.  
EMC, Endocrinologie-Nutrition, 2013 Avril, 10(2), 1-17.

KIREMIDJIAN-SCHUMACHER L, ROY M, WISHE HI, COHEN MW, STOTZKY G.  
*Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural killer cells.*  
Biological Trace Element Research, 1994 Apr-May, 41(1-2), 115-27.

LAMIRAND C.  
*L'oligothérapie, un marché en mutation*  
Revue Impact Pharmacien, Mars 2012, n°327

- LOESER RF, CARLSON CS, DEL CARLO M, COLE A.  
*Detection of nitrotyrosine in aging and osteoarthritic cartilage : correlation of oxidative damage with the presence of interleukin-1 beta and with chondrocyte resistance to insulin-like growth factor.*  
 Arthritis Rheum, 2002, 46, 2349-57.
- LORIOU M.  
*Le conseil en oligothérapie-Le Moniteur des Pharmaciens.*  
 Cahier n°2420, Novembre 2001.
- MARCELLINI F, GIULI C, PAPA R, GAGLIARDI C, DEDOUSSIS G, HERBEIN G, FULOP T, MONTI D, RINK L, JAJTE J, MOCCHEGIANI E.  
*Zinc status, psychological and nutritional assessment in old people recruited in five European countries : Zincage study.*  
 Biogerontology, 2006, 7, 339–345.
- MARTIN A., AZAIS-BRAESCO V, BRESSON JL, COUET C. et al. (CNERNA-CNRS et AFSSA)  
*Apports nutritionnels conseillés pour la population française*  
 3ème édition, Tec et Doc, 2001, 605p.
- MARTIN J, WANG ZQ, ZHANG XH, WACHTEL D, VOLAUFOVA J, MATTHEWS DE, CEFALU WT.  
*Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes.*  
 Diabetes Care, 2006 August, 29(8), 1826–1832.
- MATHEY MF, LESOURD B  
*Comportement alimentaire du sujet âgé*  
 Encyclopédie Medico Chirurgicale, 2003, 10-308-D-20, 6p.
- MAZIERES B, MAGNETTE J, ACQUAVIVA P et al.  
*Evaluation of oral copper intake in the treatment of knee osteoarthritis (OA) : a double blind, placebo-controlled study*  
 Revue Rhumatologique (Engl Ed), 1999, 66, 611, 22-24
- MEDART Jacques  
*Manuel pratique de nutrition : l'alimentation préventive et curative.*  
 2ème édition, 2009, p 79-82
- MERTZ W et SCHWARZ K.  
*Chromium (III) and the glucose tolerance factor.*  
 Arch Biochem Biophys, 1959 November, 85, 292-5.
- OFFENBACHER E, PI-SUNYER FX.  
*Beneficial effect of chromium-rich yeast on glucose tolerance and blood lipids in elderly subjects.*  
 Diabetes, 1980 November, 29(11), 919-25.

OFFENBACHER E, RINKO MS C J, PI-SUNYER F X.

*The effects of inorganic chromium and brewer's yeast on glucose tolerance, plasma lipids, and plasma chromium in elderly subjects.*

The American journal of clinical nutrition, 1985 September, 42, 454-461.

PEPERSACK T, ROTSAERT P, BENOIT F, WILLEMS D, FUSS M, BOURDOUX D, DUCHATEAY J.

*Prevalence of zinc deficiency and its clinical relevance among hospitalised elderly.*

Archives of Gerontology and Geriatrics, 2001, 33, 243–253.

PRASAD AS, FITZGERALD JT, HESS JW, KAPLAN J, PELEN F, DARDENNE M.

*Zinc deficiency in elderly patients.*

Nutrition, 1993, 9(3), 218-24.

PRASAD Amanda S.

*Effects of Zinc Deficiency on Th1 and Th2 Cytokine Shifts.*

The Journal of Infectious Diseases, 2000, 182(Suppl 1), 62–8

RABINOVITZ H, FRIEDENSOHN A, LEIBOVITZ A, GABAY G, ROCAS C, HABOT B.

*Effect of chromium supplementation on blood glucose and lipids levels in type 2 diabetes mellitus elderly patients.*

Int. J. Vitam. Nutr. Res., 2004, 74(3), 178-182.

RAY A L, SEMBA R D, WALSTON J, FERRUCCI L, CAPPOLA A R, RICKS M O, XUE QL and FRIED L P.

*Low serum selenium and total carotenoids predict mortality among older women living in the community : the women's health and aging studies.*

The Journal of Nutrition, 2006,136, 172-176.

RAYNAUD-SIMON A. et LESOURD B.

*Dénutrition du sujet âgé: conséquences cliniques.*

La presse médicale, 2000 Décembre, 29(39), 2183-2190.

RAZI TAHIR M.

*A comparative study of anti-inflammatory Activity of Diflunisal and its Copper complex*

Department of Pharmacy, B.Z University, Multan-Pakistan.

International Journal of Agriculture and Biology, 2003, 5(1), 1560-8530.

RICHMOND STEWART J.

*Therapeutic effects of magnetic and copper bracelets in osteoarthritis : a randomised placebo-controlled crossover trial.*

Complementary Therapies in Medicine, 2009, 17, 249-256.

ROUSSEL AM, FERRY M.

*Stress oxydant et vieillissement.*

Nutrition clinique et métabolisme, 2002,16, 285-291.

ROUSSEL AM, ANDRIOLLO-SANCHEZ M, FERRY M, BRYDEN NA, ANDERSON R A  
*Food chromium content, dietary chromium intake and related biological variables in French free-living elderly.*  
British Journal of Nutrition, 2007, 98, 326–331.

ROUSSEL AM, FAVIER-HININGER I  
*Éléments-trace essentiels en nutrition humaine : chrome, sélénium, zinc et fer.*  
Endocrinologie-Nutrition, Elsevier-Masson, 2009, 10-359-B-10, 16p.

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

ROUSSEL AM.  
*Le chrome trivalent, son intérêt à la ménopause et au cours du vieillissement.*  
Nutrition et Diabétologie, Revues générales, Juin 2011, 5p.

SCHMUCK A, ROUSSEL AM, ARNAUD J, DUCROS V, FAVIER A, FRANCO A.  
*Analyzed dietary intakes, plasma concentrations of zinc, copper, and selenium, and related antioxidant enzyme activities in hospitalized elderly women.*  
J Am Coll Nutritionnel, 1996 October, 15(5), 462-8.

SCUDDER PR, AL-TIMIMI DP, McMURRAY W, WHITE AG, ZOOB BC, DORMANDY TL.  
*Serum copper and related variables in rheumatoid arthritis.*  
Annals of the Rheumatic Diseases, 1978, 37, 67-70.

SCUDERI P.  
*Differential effects of copper and zinc on human peripheral blood monocyte cytokine secretion.*  
Cell Immunologic, 1990,126, 391-405.

SEVE M, FAVIER A.  
*Métabolisme du zinc.*  
Encyclopédie Médico-chirurgicale, 10-359-D-10, 2002, p19

SORENSEN John R.J  
*Copper complexes offer a physiological approach to treatment of chronic diseases.*  
Progression Medicinal Chemistry, 1989, 26, 437-568.

THEROND P.  
*Le sélénium : un oligo-élément essentiel pour la santé humaine.*  
Cahier de Nutrition et Diététique, 2003, 38(4), 250-256.

TROCELLO JM, CHAPPUIS P, EL BALKHI S, POUPON J, LEYENDECKER A, CHAINE P, WOIMANT F.  
*Anomalies du métabolisme du cuivre chez l'adulte.*  
La revue de la médecine interne, 2010, 31, 750-756

VINCENT John B.

*The biochemistry of chromium.*

NJ the journal of nutrition, 2000, 715-718

YAFFE K, CLEMONS TE, McBEE WL, LINDBLAD AS.

*Impact of antioxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly: A randomized, controlled trial.*

Neurology, 2004 November, 63(9),1705–1707.

ZENG H, COMBS GF.

Selenium as an anticancer nutrient : roles in cell proliferation and tumor cell invasion.

Journal of Nutritional Biochemistry, 2008, 19, 1-7.

ZERROUK N., TOMAS A., BENHAMMOU D., CHAUMEUIL JC

*Nouvelles approches de la thérapeutique par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens*

Médecine thérapeutique, 2000 Mai, 6(5), 384-92.

ZIMA T, MESTEK O, TESAR V

*Chromium levels in patients with internal diseases.*

Biochem.Mol.Biol.Int, 1998, 46, 365-374.

# WEBOGRAPHIE

1. <http://www.iedm.asso.fr>, consulté le 01 Novembre 2013.
2. [www.oligomed.com](http://www.oligomed.com), le guide de l'oligothérapie, consulté le 06 Août 2013.
3. <http://www.invs.sante.fr/Diabete>, consulté le 02 Novembre 2013.
4. <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/arthrose>, consulté le 26 Août 2013.
5. <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/indexI1.htm>, consulté le 02 Janvier 2014.
6. <http://www.granions.fr/>, consulté le 22 Décembre 2013
7. <http://www.labcatal.com/>, consulté le 10 Octobre 2013.
8. <http://www.vidal.fr/Medicament/oligostim>, consulté le 03 Avril 2014.

## **OLIGOTHERAPIE ET PERSONNE AGEE : INTERET DU CHROME, DU SELENIUM, DU ZINC ET DU CUIVRE ?**

---

### **RESUME :**

Les oligo-éléments, même présents en faible quantité dans notre organisme, sont indispensables au fonctionnement de nombreux systèmes enzymatiques et hormonaux. Ils participent également à la défense contre le stress oxydatif.

De nos jours, l'alimentation moderne, pauvre en micronutriments, et les modifications physiologiques et métaboliques rencontrées au cours du vieillissement, sont autant de facteurs responsables de carences en oligo-éléments, chez la personne âgée.

L'analyse de la bibliographie a suscité une interrogation : **La supplémentation en oligo-éléments peut-elle être bénéfique dans la lutte contre le vieillissement physiologique ?** Nous avons étudié quatre oligo-éléments : le chrome, le sélénium, le zinc et le cuivre. Le chrome régule le métabolisme des glucides et des lipides. L'apport en zinc et sélénium permettrait de retarder le phénomène de vieillissement et d'en minimiser les effets. Quant au cuivre, il est utilisé dans la prise en charge de l'arthrose.

De l'interprétation de ces résultats, nous avons essayé de proposer des conseils en oligothérapie adaptés à l'officine.

---

### **Titre et résumé en Anglais : Oligotherapy and elderly person : interest of chromium, selenium, zinc and copper ?**

Trace elements, even presents in small quantity in our body, are indispensable for functioning of several enzymatic and hormonal mechanisms. They take part also in defender against the oxidative stress.

Nowadays, the modern food, low in micronutriments and physiological and metabolic modifications during the ageing, are so many factors responsible for trace elements deficiencies, in the elderly.

Bibliography analysis created for a new question : Can trace elements supplementation be beneficial in the fight against physiological ageing ? We studied four trace elements : chromium, selenium, zinc and copper. Chromium regulates carbohydrates and lipids metabolism. Zinc and selenium could contribute to delaying the aging process and minimizing theirs effects. In the case of copper, it used in arthritis'care.

With results'interpretation, we tried to suggest oligotherapy's advices for the pharmacy.

---

### **DISCIPLINE administrative : Pharmacie**

---

### **MOTS-CLES :**

Oligothérapie – Oligo-éléments – Personne âgée – Chrome – Zinc – Cuivre - Sélénium

---

**UFR – Faculté des Sciences Pharmaceutiques – 35, Chemin des Maraîchers – 31400 Toulouse - France**

**Directeur de thèse : Docteur Anne-Cécile Le Lamer**