

**THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 25 septembre 2026
Par M. AZDAD Mustapha**

**Les bénéfices des oligoéléments sur la peau : mécanismes biologiques,
biodisponibilité et applications thérapeutiques.**

Membres du jury :

Président et Directeur, conseiller de thèse : Monsieur KARROUT Youness, Docteur en pharmacie, Maître de Conférences, Pharmacotechnie industrielle, Département de Pharmacie, UFR3S, Lille.

Assesseeur: Monsieur TAGZIRT Madjid, Docteur en pharmacie, Maître de conférences, Laboratoire d'Hématologie, UFR3S, Lille.

Membre extérieur : Monsieur FALLAHI Sofiane, Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire d'officine, Pharmacie Lannoy, Lille

Membre extérieur : Monsieur DAMACHE Nessim, Docteur en pharmacie, Lille

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 2.3
Document transversal	2024-2025	Applicable au 02/12/2024
		Page 1/11

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN

Vice-Doyen étudiant

Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen

Pascal ODOU

Premier Assesseur et

Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement

Anne GARAT

Assesseur à la Vie de la Faculté et

Assesseur aux Ressources et Personnels

Emmanuelle LIPKA

Responsable de l'Administration et du Pilotage

Cyrille PORTA

Représentant étudiant

Honoré GUISE

Chargé de mission 1er cycle

Philippe GERVOIS

Chargée de mission 2eme cycle

Héloïse HENRY

Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche Nicolas WILLAND

Chargé de mission Relations Internationales

Christophe FURMAN

Chargée de Mission Qualité

Marie-Françoise ODOU

Chargé de mission dossier HCERES

Réjane LESTRELIN

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 2.3
Document transversal	2024-2025	Applicable au 02/12/2024
		Page 2/11

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82

M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/11

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26

Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/11

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/11

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/11

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86

Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 2.3
Document transversal	2024-2025	Applicable au 02/12/2024
		Page 7/11

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 2.3
Document transversal	2024-2025	Applicable au 02/12/2024
		Page 8/11

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85

M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/11

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/11

M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie	

			galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



UFR3S-Pharmacie - 3, rue du Professeur Laguesse - 59000 Lille

T. +33 (0)3 20 96 40 40 - <https://pharmacie.univ-lille.fr>

Remerciements

À mon directeur de thèse, le Professeur Karrout

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Votre encadrement a été précieux, et je tiens tout particulièrement à souligner votre grande réactivité face à toutes les questions que j'ai pu vous poser. Les différents entretiens qu'on a pu avoir m'ont toujours permis de me remotiver et de repartir sur la bonne voie. Merci pour votre disponibilité et votre bienveillance.

Aux membres du jury: Professeur Tagzirt, Nessim et Sofiane

Un remerciement tout particulier au Professeur Tagzirt , qui a accepté de rejoindre mon jury à la dernière minute. Grâce à vous, j'ai pu passer ma soutenance dans les meilleures conditions. Vous êtes un professeur qui a toujours été présent pendant mes études, et cela se voit tellement que vous aimez votre métier : vous le faites avec le cœur,

Je tiens à remercier sincèrement les membres extérieurs du jury d'avoir accepté mon invitation. Ce sont des personnes que j'apprécie beaucoup, tant sur le plan professionnel que personnel, et c'est un réel honneur et un vrai plaisir de pouvoir présenter ce travail devant vous aujourd'hui.

À mes parents

Tout d'abord, un immense merci à ma maman . Tu as toujours été là, à veiller sur moi et à faire en sorte de me mettre dans les conditions idéales pour réussir mes études et avancer sereinement. Je t'aime fort. Merci également à mon papa pour ton soutien de tous les jours et tout ce que tu m'as apporté. Ce parcours, c'est aussi grâce à vous.

À ma famille

À ma sœur Imene , mes frères Billal et Mohamed - d'ailleurs, Mohamed trouve toujours le moyen de dire que je suis un « épicier », ce qui me fait bien rire, ainsi qu'à ma sœur Ilham et toute sa petite famille.

À ma femme, Ilham

Tu es arrivée dans ma vie à un moment charnière, à la fin de ma 5e année. Depuis, tu as toujours su être derrière moi, me porter dans les moments de doute et me motiver sans relâche pour la réalisation de cette thèse. Merci pour ton amour, ta patience au quotidien et ton soutien inestimable.

A ma belle famille,

Bien qu'on ne se connaisse que depuis peu merci de m'avoir toujours fait confiance
Merci d'avoir été présent

À mes amis et compagnons d'études : Ahmed, Belal et Ibrahim

Les études n'auraient pas été les mêmes sans vous. Entre nos fous rires, les heures interminables enfermés à bosser dans les carrels de la BU, nos padel et nos voyages. J'espère que l'on gardera la même relation après les études.

À mes grands parents, à mon oncle

Une pensée toute particulière et émue pour mes grands-parents qui nous ont quittés, *Allahi Rahamhoum* , ainsi qu'à ma grand-mère Mimouna qui me soutient avec ses prières. Merci aussi à mon oncle Mimoun , qui a toujours été là pour m'encourager.

À l'équipe de la Pharmacie de la Mairie de Mons

Merci de m'avoir accompagné et formé tout au long de mes études. C'est une expérience qui m'a énormément apporté. Un grand merci à M. Bensouda et Mme Bennani pour leur confiance, ainsi qu'à mes collègues Mariam et Ines.

À l'équipe de la Pharmacie Jules Guesde

Merci à toute l'équipe pour l'accueil, pour tous les bons moments partagés au comptoir et en dehors, vous avez largement contribué à rendre ces années professionnelles et étudiantes très agréables.

Liste des abréviations:

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Peptides Antimicrobiens

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATP7A/ATP7B : ATPases transportant le cuivre (Alpha/Bêta)

AUC : Aire Sous la Courbe

CD31 : Cluster de différenciation 31

CD86 / CD206 : Marqueurs protéiques des macrophages

ch-OSA : Acide orthosilicique stabilisé par la choline

DALYs : Années de vie équilibrées sur l'incapacité

DHT : Dihydrotestostérone

DJA : Dose Journalière Admissible

DMT1 : Transporteur de métaux divalents 1

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

eNOS : Synthase endothéliale de l'oxyde nitrique

ESPEN : Société européenne de nutrition clinique et de protéines

GAG : Glycosaminoglycanes

GPx : Glutathion peroxydase

HAS : Haute Autorité de Santé

4-HNE : 4-Hydroxynonéal

ICAM-1 : Molécule d'adhésion intercellulaire 1

IL : Interleukine

LOX : Lysyl oxydase

MDA : Malondialdéhyde

MMP : Métalloprotéinase Matricielle

MMST : Monométhylsilanetriol

NF-κB : Facteur Nucléaire-kappa B

NLC : Nanostructured Lipid Carriers

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCNA : Antigène nucléaire de prolifération cellulaire
ROS : Espèces Réactives de l'Oxygène
SALT : Skin Associated Lymphoid Tissue (Tissu lymphoïde associé à la peau)
CSSC : Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs
SFD : Société Française de Dermatologie
SLN : Nanoparticules lipidiques solides
SOD : Superoxyde dismutase
TNF-alpha : Facteur de Nécrose Tumorale alpha
TSH : Hormone stimulant la thyroïde
UL : Limite Supérieure de Sécurité (Tolerable Upper Intake Level)
UEM : Unité Épidermique de Mélanisation
VEGF : Facteur de Croissance Endothéliale Vasculaire
VNR : Valeur Nutritionnelle de Référence
ZIP / ZnT : Familles de transporteurs de Zinc
ZnO : Oxyde de zinc
ZPT : Pyrithione de zinc

TABLE DES MATIÈRES:

Liste des tableaux:	27
Liste des illustrations:	28
INTRODUCTION GÉNÉRALE	29
I. PHYSIOPATHOLOGIE ET PHARMACOLOGIE MOLÉCULAIRE	33
1. Rappels sur la physiologie cutanée.....	33
1.1 Structure histologique fonctionnelle : Épiderme, Derme, Hypoderme.....	33
1.2 Fonctions métaboliques de la peau.....	42
1.3 Le rôle du stress oxydatif dans les pathologies cutanées.....	43
2. Mécanismes d'action biologiques.....	45
2.1. Le Zinc: régulation de la 5-alpha réductase, anti-inflammatoire, cicatrisation.....	45
2.2. Le Cuivre: Synthèse de collagène/élastine, pigmentation.....	55
2.3. Le Sélénium : Système Glutathion Peroxydase et protection UV.....	58
2.4. Le Silicium et le Manganèse : Architecture du tissu conjonctif.....	60
3. Carences, Excès et Toxicologie.....	61
3.1. Conséquences dermatologiques des carences.....	61
3.2. Toxicologie et surdosage :.....	67
II. APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES ET POSOLOGIES	69
1. Efficacité clinique et schémas posologiques.....	69
1.1. Traitement de l'acné inflammatoire :.....	69
1.2. Cicatrisation et ulcères :.....	70
1.3. Vieillesse et Photoprotection :.....	71
1.4. Synthèse des doses efficaces par pathologie :.....	73
2. Formes Galéniques et Biodisponibilité.....	75
2.1. La voie orale.....	75
2.2. La voie topique.....	77
2.3. Facteurs influençant l'absorption : Interactions alimentaires (phytates, fer, calcium)...	79
III. LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE ET PERSPECTIVES	80
1. Iatrogénie, interactions et sécurité d'emploi.....	80
1.1 Effets indésirables fréquents en pratique courante :.....	80
1.2 Interactions médicamenteuses (IAM) majeures :.....	81
1.3 Contre-indications et précautions : Insuffisance rénale, grossesse.....	84
1.4 Le dualisme réglementaire : Médicament vs complément alimentaire.....	85
2. Conseil et analyse de l'offre à l'officine.....	85
2.1 Rôle du pharmacien dans le conseil :.....	86
2.2 Présentation et analyse des laboratoires :.....	86
1. Le médicament avec AMM.....	86
2. La micronutrition:.....	87

3. L'oligothérapie catalytique :.....	87
4. La dermo-cosmétique.....	88
5. Analyse comparée de trois références majeures.....	88
6. D'autres spécialités à base d'oligo élément disponible en pharmacie.....	90
2.3. Cas de comptoir et ordonnances types :.....	93
2.4. Conseils hygiéno-diététiques : sources alimentaires à privilégier.....	97
3. Perspectives et innovations en dermatologie.....	98
3.1 Tendances émergentes et nouvelles galéniques.....	98
3.2 Oligoéléments et microbiome cutané :.....	100
1. Influence des métaux sur la flore commensale (Modulation de P. acnes).....	100
2. Innovation systémique : Les biotiques enrichis.....	100
3. Innovation topique : Les post biotiques enrichis.....	101
3.3 Approches intégratives et médecine personnalisée :.....	101
IV. CONCLUSION.....	102
V. BIBLIOGRAPHIE.....	104

Liste des tableaux:

- 1) Résumé des posologies validées par les études cliniques et les recommandations officielles
- 2) Résumé des interactions médicamenteuses majeures avec les oligoéléments
- 3) Tableau montrant d'autres spécialités à base d'oligo élément disponible en pharmacie

Liste des illustrations:

- 1) Tableau représentant les 10 principales affections cutanées contribuant à la charge mondiale de morbidité et leur représentation dans la littérature dermatologique
- 2) Coupe histologique montrant les 4 régions de la peau
- 3) Représentation de la structure générale de l'épiderme
- 4) Les 4 populations cellulaires de l'épiderme
- 5) Représentation de la peau avec détails du derme
- 6) Schéma montrant les conséquences du stress oxydatif sur la peau
- 7) Cibles pharmacologiques du zinc au niveau de l'unité pilo-sébacée
- 8) Exemples de structures de complexes de zinc avec des ligands biologiques de faible poids moléculaire
- 9) Corrélation linéaire entre la variation du zinc intra-granulocytaire et la réduction de la migration des neutrophiles sous traitement
- 10) Effet inhibiteur du Sulfate de Zinc (ZnSO_4) sur la production de TNF- α par les kératinocytes humains
- 11) Histogramme montrant la modulation de l'expression des intégrines des kératinocytes par le gluconate de zinc
- 12) Mécanisme de stabilisation du collagène par la Lysyl Oxydase (LOX)
- 13) Impact de l'application topique du cuivre sur l'architecture tissulaire et l'expression du VEGF
- 14) Mécanisme de cytoprotection et d'immuno-modulation par le Sélénium
- 15) Distribution et rôles physiologiques des transporteurs de Zinc dans la peau
- 16) Rôle trophique majeur du Cuivre sur l'architecture dermique
- 17) Coupe histologique montrant l'impact du déficit en Manganèse sur l'architecture cutanée
- 18) Diagramme en barres représentant l'évolution comparative des paramètres de rugosité cutanée (R_t , R_m , R_z) après 20 semaines de supplémentation.
- 19) Mécanisme d'action de l'hydrogel de Zinc (Zn-Hec) sur le microenvironnement de la plaie.
- 20) Évolution des nanovecteurs à base de lipides

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La peau est l'organe le plus étendu du corps humain et elle couvre une superficie d'environ deux mètres carrés. Elle sert de protection entre le corps et l'environnement. La peau a plusieurs fonctions essentielles à la vie, elle aide à réguler la température corporelle, permet de ressentir les sensations et aide à se défendre contre les agressions extérieures. Pour que la peau fonctionne correctement et se renouvelle constamment, elle a besoin de certains nutriments.

Les oligoéléments font partie de ces nutriments et ils sont très importants pour la peau.

Définis comme des éléments chimiques présents à l'état de traces dans l'organisme, ces micronutriments agissent comme de véritables catalyseurs enzymatiques indispensables à la cicatrisation et à la protection antioxydante, malgré leur faible proportion [1,2] .

La peau constitue d'ailleurs un réservoir tissulaire majeur pour certains de ces éléments ; à titre d'exemple, elle contient environ 6 % du zinc total de l'organisme, avec une concentration cinq fois plus élevée dans l'épiderme que dans le derme [1] .

Sur le plan biochimique et nutritionnel, nous allons distinguer les macro-éléments tels que le calcium, le magnésium, le sodium ou le potassium, qui sont présents en grande quantité, plus de cinq grammes chez un adulte, et dont le besoin journalier est supérieur à cent milligrammes, des oligoéléments dont la concentration dans les tissus est inférieure à un milligramme par kilogramme de poids corporel.

Au sein de cette famille, l'OMS établit une classification fonctionnelle en trois catégories [3].

Premièrement, les éléments essentiels (Fer, Zinc, Cuivre, Sélénium, Iode, etc.), dont la carence entraîne des désordres pathologiques spécifiques et réversibles par supplémentation.

Deuxièmement, les éléments probablement essentiels (Manganèse, Silicium, Nickel, Bore), dont le rôle biologique est suspecté ou avéré dans certains modèles animaux, mais dont la carence absolue chez l'Homme est difficile à caractériser.

Enfin, les éléments potentiellement toxiques (Plomb, Cadmium, Mercure), dont l'accumulation présente un risque sanitaire majeur.

Ce travail de thèse se concentrera spécifiquement sur les éléments essentiels et probablement essentiels ayant un tropisme cutané démontré (Zinc, Cuivre, Sélénium, Silicium, Manganèse).

Les oligoéléments dans l'histoire:

L'histoire de l'utilisation des oligoéléments en dermatologie s'inscrit dans une double temporalité : celle, millénaire, de l'usage empirique, et celle, plus récente, de la preuve moléculaire.

Les civilisations antiques utilisaient déjà le cuivre pour traiter les infections, comme on le voit dans le Papyrus Ebers [4] qui date d'environ 1550 avant J-C. Le concept scientifique d'oligoélément est apparu beaucoup plus tard, à la fin du XIXe siècle. Jules Raulin, qui était l'élève de Pasteur, a identifié le zinc comme un oligoélément essentiel en 1869. Il a démontré que sans le zinc, la croissance d'*Aspergillus niger* [5] s'arrête complètement. Le concept d'essentialité a été théorisé au début du XXe siècle par Gabriel Bertrand. Il a défini la loi de l'optimum. Cette loi postule que l'activité biologique suit une courbe en cloche. Elle a une zone de carence, une zone optimale et une zone de toxicité [6] .

Un siècle après Raulin, un tournant clinique décisif est survenu en 1974. Le Dr E.J. Moynahan a établi le lien causal entre l'Acrodermatite Entéropathique et un défaut d'absorption du zinc. L'Acrodermatite Entéropathique est une dermatose mortelle. Sa publication dans *The Lancet* démontre qu'une simple supplémentation permet la rémission des lésions, ancrant définitivement les oligoéléments dans la dermatologie [7].

Aujourd'hui, la dermatologie fait face à une charge épidémiologique croissante. Selon les données actualisées de l'étude *Global Burden of Disease* datant de 2021, les affections cutanées telles que l'acné vulgaire et le psoriasis figurent désormais aux premiers rangs des causes de morbidité mondiale, se classant respectivement 2ème et 3ème en termes de fardeau de maladie cutanée (DALYs) [3] .

terme de recherche sur les maladies de la peau	Classement de la charge mondiale des maladies de la peau	Classement par pourcentage du total des publications	Pourcentage de la charge mondiale de morbidité (mesurée en années de vie corrigées de l'incapacité) ^b	Proportion de la charge mondiale de maladies de la peau mesurée en années de vie corrigées de l'incapacité, fraction (%) ^c
Dermatite	1	3	0,38	0,38/1,70 (22,35)
Acné	2	4	0,29	0,29/1,70 (17,06)
Psoriasis	3	2	0,19	0,19/1,70 (11,18)
Urticaire ^d	3	7	0,19	0,19/1,70 (11,18)
maladie virale de la peau	5	5	0,16	0,16/1,70 (9,41)
maladie fongique de la peau	6	6	0,15	0,15/1,70 (8,82)
Gale	7	10	0,07	0,07/1,70 (4,12)
Mélanome	8	1	0,06	0,06/1,70 (3,53)
Pyodermite	9	8	0,05	0,05/1,70 (2,94)
Cellulite	10	9	0,04	0,04/1,70 (2,35)
Toutes les autres maladies de la peau et du tissu sous-cutané	N/A ^e	N / A	0,12	0,12/1,70 (7,00)

Figure 1: Tableau représentant les 10 principales affections cutanées contribuant à la charge mondiale de morbidité et leur représentation dans la littérature dermatologique [3]

Dans ce contexte, les oligoéléments sont omniprésents à l'officine, mais leur utilisation soulève des défis pharmacologiques majeurs. La biodisponibilité varie considérablement selon la forme galénique : des études pharmacocinétiques comparatives (Wegmuller et al.) ont démontré que l'absorption systémique du zinc sous forme de citrate ou de gluconate (~61 %) est significativement supérieure à celle de l'oxyde de zinc (~50 %) [8] . De plus, le cadre réglementaire impose une vigilance accrue pour distinguer le médicament, à visée curative validée, du complément

alimentaire dont les allégations sont strictement encadrées par la législation française et européenne.

Dès lors, plusieurs interrogations guideront notre réflexion : quels sont les mécanismes moléculaires précis par lesquels ces oligoéléments régulent la physiologie cutanée? Quelles sont les conséquences des carences et des excès en oligoéléments sur l'équilibre cutané ? Quelle est la place réelle de ces thérapeutiques dans l'arsenal actuel et quel rôle le pharmacien doit-il jouer dans leur dispensation? Quelles sont les formes galéniques les plus adaptées pour garantir une bonne biodisponibilité en dermatologie ?

Pour répondre à ces questions, ce travail de thèse s'appuiera sur une analyse bibliographique articulée autour de trois axes.

Dans une première partie, nous détaillerons les bases physiopathologiques et pharmacologiques, en explorant la structure fonctionnelle de la peau et les mécanismes d'action biologiques du Zinc, du Cuivre, du Sélénium, du Silicium et du Manganèse. Nous y aborderons également le côté toxicologique en définissant les risques liés aux carences et aux surdosages.

La deuxième partie sera consacrée aux applications thérapeutiques pratiques. Nous analyserons les preuves d'efficacité clinique et les schémas posologiques dans les pathologies majeures (acné, cicatrisation, vieillissement), tout en menant une étude critique des formes galéniques (sels, vecteurs) pour déterminer celles offrant la meilleure biodisponibilité orale et topique.

Enfin, la troisième partie abordera la pratique officinale et les perspectives d'avenir. Elle traitera du rôle central du pharmacien dans le conseil, la gestion de la iatrogénie et l'analyse critique de l'offre de soins (médicaments vs compléments alimentaires). Nous ouvrirons finalement la réflexion sur les innovations émergentes, notamment l'apport des nanotechnologies et les interactions entre oligoéléments et microbiome cutané.

I. PHYSIOPATHOLOGIE ET PHARMACOLOGIE MOLÉCULAIRE

1. Rappels sur la physiologie cutanée

1.1 Structure histologique fonctionnelle : Épiderme, Derme, Hypoderme.

La peau est une structure complexe composée de plusieurs couches de tissus. De l'extérieur vers l'intérieur, on distingue l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme.

L'épiderme, la couche la plus superficielle, est un épithélium non vascularisé dont le rôle principal est d'assurer la fonction barrière. La jonction dermo-épidermique sépare l'épiderme du derme et est essentielle pour la cohésion des couches et les échanges nutritifs. Le derme, un tissu de soutien, et l'hypoderme, la couche la plus interne, se prolongent sans démarcation nette. Ces deux couches profondes sont des tissus conjonctifs richement vascularisés [9].

Il est à noter que la peau est une structure qui inclut différents types de tissus, à l'exception des os et des cartilages.

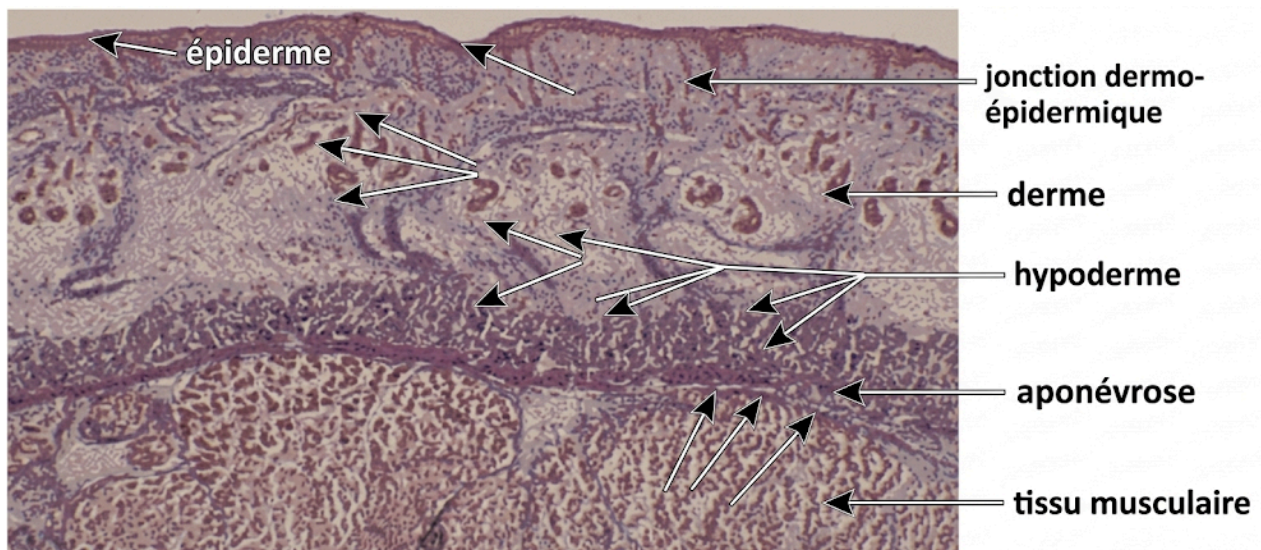


Figure 2: Coupe histologique montrant les 4 régions de la peau [9]

A) Histologie et fonction de l'épiderme

L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié et kératinisé, principalement composé de kératinocytes (90-95 %). Ces cellules sont soumises à un processus de migration verticale programmée appelé kératinisation. Ce mécanisme assure la transformation des cellules vivantes et prolifératives de la couche basale en cellules mortes, anucléées et chargées de kératine en surface, constituant ainsi une barrière physico-chimique. Le renouvellement épidermique est un cycle dynamique d'environ 28 jours, strictement régulé par des métalloprotéines [10]

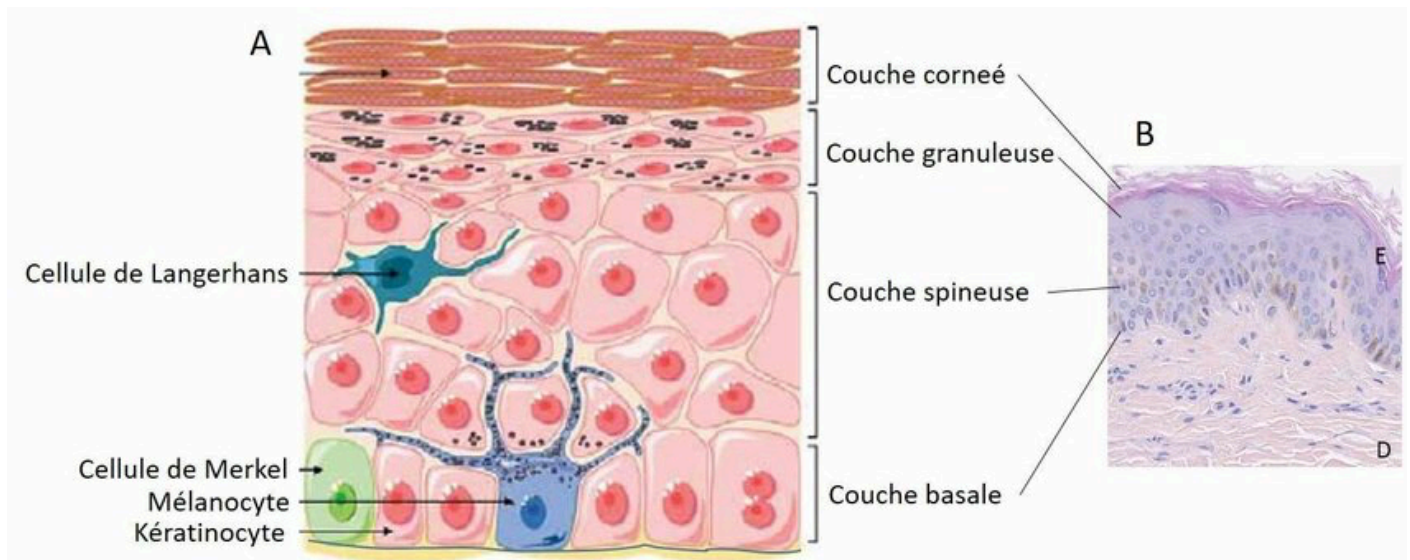


Figure 3: Représentation de la structure générale de l'épiderme

On distingue histologiquement 5 couches (*strata*) selon le degré de différenciation :

1. La couche basale (*Stratum basale*)

C'est l'assise la plus profonde, composée d'une seule rangée de cellules cubiques (kératinocytes) reposant sur la membrane basale via des hémidesmosomes. Ce sont les seules cellules de l'épiderme qui se divisent pour assurer le renouvellement de la peau.

Sur le plan de la biologie moléculaire, la prolifération de ces cellules souches dépend intimement du zinc.

Des études récentes ont mis en évidence que le transporteur de zinc ZIP10 est surexprimé dans la couche basale. Ce transporteur est essentiel pour maintenir le pool de zinc intracellulaire nécessaire à l'activation des facteurs de transcription, notamment p63, un régulateur important de la morphogenèse épidermique. L'inhibition de l'axe ZIP10-p63 entraîne une hypoplasie épidermique et un défaut de stratifications [11,12].

On y trouve également les mélanocytes (cellules de Masson), insérés entre les kératinocytes basaux. Ces cellules synthétisent la mélanine dans des organites spécialisés appelés mélanosomes, puis la transfèrent aux kératinocytes voisins pour former un "parasol" nucléaire protégeant l'ADN des UV. Un seul mélanocyte protège environ 36 à 40 kératinocytes, formant l'UEM.

La biosynthèse de la mélanine est une réaction enzymatique dépendante du Cuivre. L'enzyme clé, la tyrosinase, est une cupro-enzyme ; sans cuivre biodisponible, l'activité tyrosinase s'effondre, conduisant à des troubles de la pigmentation.

2. La couche épineuse (*Stratum spinosum* ou corps muqueux de Malpighi)

Elle se situe au-dessus de la couche basale, elle comporte 4 à 8 couches de cellules polyédriques. Elles sont reliées solidement entre elles par de très nombreux desmosomes, qui ressemblent à des "épines" au microscope. Cette couche assure la solidité mécanique et la cohésion de l'épiderme.

Sur le plan biochimique, l'épiderme constitue le réservoir majeur de zinc de la peau. Historiquement, la quantification de référence a été établie par l'étude fondamentale de Michaëlsson et Ljunghall (1980) sur 40 sujets sains [13] . En utilisant une technique de biopsie tangentielle par rasage (*shaving technique*) couplée à la spectrophotométrie d'absorption atomique, les auteurs ont révélé une concentration moyenne d'environnement 60 µg/g (poids sec) dans l'épiderme dans son ensemble, contre seulement 40 µg/g dans le derme supérieur.

Au sein de cet épiderme, c'est précisément dans la couche épineuse que le zinc se concentre massivement, car ce métal y est indispensable à la synthèse des kératines et à la stabilité des desmosomes. Un point crucial apporté par ces travaux est l'absence totale de corrélation entre les concentrations tissulaires et sériques de zinc : cela prouve que la peau régule ses propres stocks de manière totalement autonome, puisant ce dont elle a besoin pour maintenir son architecture.

3. La couche granuleuse (Stratum granulosum)

Cette couche représente une étape cruciale dans le processus de kératinisation. Elle se situe directement au-dessus de la couche épineuse et se distingue par des changements morphologiques et biochimiques importants des cellules. Les kératinocytes y deviennent plus plats et sont caractérisés par la présence marquée de deux types de granules intracellulaires spécifiques, témoignant de leur préparation à former la barrière cutanée externe.

- Les grains de kératohyaline :

Ces structures cytoplasmiques sont des agrégats protéiques amorphes, facilement identifiables par leur grande taille (plusieurs micromètres), leur forme souvent irrégulière ou étoilée, et leur forte densité aux électrons en microscopie électronique. Ils ne sont pas entourés d'une membrane.

Leur composition principale inclut des précurseurs protéiques essentiels à la kératinisation terminale, notamment :

- La filaggrine : Initialement sous forme de profilaggrine, stockée dans ces grains, elle sera ensuite clivée en monomères de filaggrine une fois les kératinocytes parvenus dans la couche cornée. La filaggrine joue un rôle fondamental en agrégeant les filaments intermédiaires de kératine, assurant ainsi la compaction de la matrice intracellulaire des cornéocytes et contribuant de manière significative à la fonction de barrière mécanique.

- La loricine : Une autre protéine abondante, précurseur de l'enveloppe cornée.

- D'autres protéines comme l'involucrine et les petites protéines riches en proline (SPRRs) peuvent également être associées.

Ces grains sont donc le lieu de stockage des matériaux de construction de la future enveloppe cornée rigide et de la matrice kératinique du stratum corneum, jouant un rôle central dans la stabilisation structurelle de la couche la plus externe de l'épiderme.

- Les kératinosomes (ou corps denses lamellaires / corps d'Odland) :

Contrairement aux grains de kératohyaline, les kératinosomes sont des organites entourés d'une membrane. Ils sont de petite taille (environ 100 à 300 nm) et de forme généralement ovalaire ou sphérique. Ils se forment dans la région périnucléaire, en étroite association avec le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi, où ils sont chargés de leur contenu lipidique et enzymatique.

Leur migration est un phénomène dynamique : ils se déplacent progressivement de la région centrale de la cellule vers la périphérie, s'accumulant juste sous la membrane plasmique apicale.

Leur fonction essentielle réside dans leur exocytose, c'est-à-dire la fusion de leur membrane avec la membrane cytoplasmique du kératinocyte, déversant ainsi leur contenu dans l'espace extracellulaire, entre les kératinocytes.

Le contenu des kératinosomes est crucial pour la fonction de barrière :

- Lipides : Ils déversent des précurseurs lipidiques dans l'espace extracellulaire. Sous l'action d'enzymes locales, ces composés sont transformés pour former une matrice complexe, constituée d'un trio fondamental : des céramides, du cholestérol et des acides gras libres. Ce mélange agit comme un véritable ciment hydrophobe entre les cellules mortes de la couche cornée. Il remplit une double fonction vitale pour la santé cutanée : d'une part, il "scelle" l'épiderme pour empêcher la fuite de notre propre eau (limitant ainsi la déshydratation), et d'autre part, il dresse une barrière imperméable bloquant l'entrée de substances étrangères et des pathogènes

- Enzymes : Ils libèrent les outils nécessaires pour structurer l'épiderme : un complexe d'enzymes hydrolytiques, telles que des lipases et des glycosidases. Celles-ci exercent une double mission biochimique. Dans un premier temps, elles finalisent la maturation du ciment lipidique extracellulaire pour garantir l'étanchéité parfaite de la barrière. Dans un second temps, elles agissent comme de véritables "ciseaux moléculaires" : en dégradant progressivement les desmosomes dans la partie supérieure de la couche granuleuse, elles permettent aux vieilles cellules de se détacher. C'est ce processus enzymatique finement régulé qui rend possible la desquamation, c'est-à-dire l'élimination naturelle et continue des cellules mortes (cornéocytes) à la surface du *stratum corneum* [14] .

4. La couche claire (*Stratum lucidum*)

C'est une fine couche translucide, visible uniquement au niveau de la peau épaisse (paumes des mains, plantes des pieds). Les cellules y ont perdu leur noyau et contiennent de l'éléidine, une substance huileuse intermédiaire de la kératinisation.

5. La couche cornée (*Stratum corneum*)

C'est la couche la plus superficielle, en contact direct avec l'environnement. Elle est formée de cornéocytes : des cellules mortes, sans noyau, remplies de kératine. Elles sont cimentées par le film hydrolipidique (sueur + sébum), rendant la peau imperméable à l'eau et aux micro-organismes. La desquamation naturelle élimine environ une assise de cellules toutes les 24 heures.

6. Les autres cellules de l'épiderme :

La peau est également constituée de cellules spécialisées, assurant diverses fonctions physiologiques et immunitaires. Parmi elles, les cellules de Langerhans (3, fig.3) représentent 2 à 4 % des cellules de l'épiderme, soit environ 400 à 800 cellules par mm². Localisées principalement dans la couche épineuse, elles ne migrent pas vers les couches supérieures. Leur cytoplasme est clair et dendritique, et elles sont dépourvues de desmosomes. Originaires de la moelle osseuse, ces cellules jouent un

rôle immunitaire essentiel en tant que cellules sentinelles, participant à la reconnaissance et à l'immunisation contre les antigènes cutanés.

Les cellules de Merkel (4, fig.3), quant à elles, sont des cellules neuro-endocrines situées dans la couche basale de l'épiderme. Elles sécrètent des neuromédiateurs et agissent comme des mécanorécepteurs, en relation étroite avec les terminaisons nerveuses libres. Chaque cellule forme un disque avec sa fibre nerveuse, permettant la transmission rapide de l'information tactile vers le système nerveux central.

Ainsi, ces cellules spécialisées, en synergie avec les kératinocytes et d'autres éléments cutanés, contribuent à la protection, à la sensibilité et à l'homéostasie de la peau.

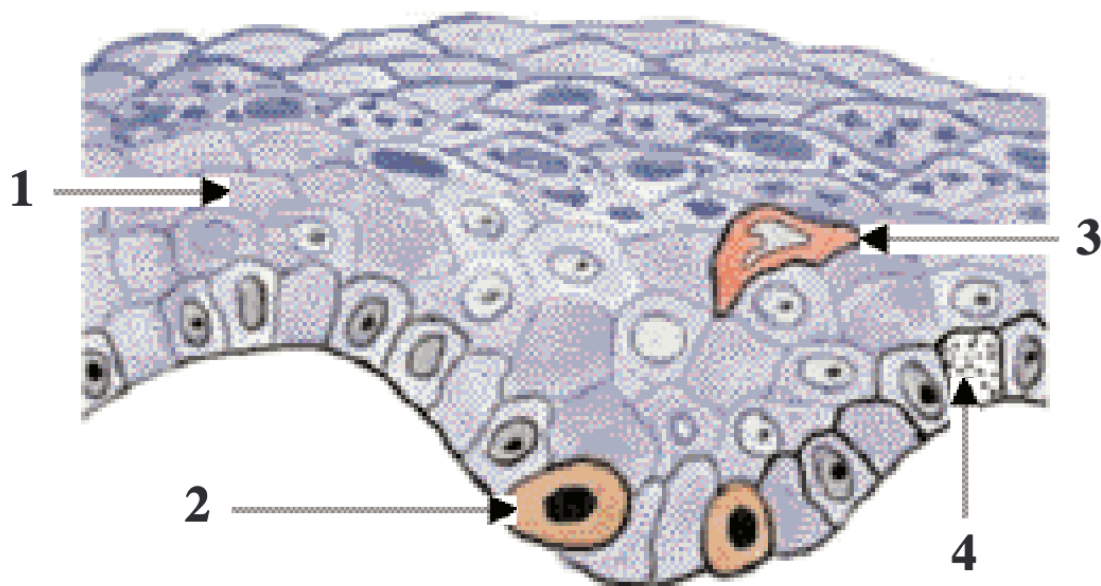


Fig. 2. Les 4 populations cellulaires de l'épiderme
1 = kératinocytes
2 = mélanocytes
3 = cellules immunocompétentes
4 = cellules de Merkel

Figure 4: Les 4 populations cellulaire de l'épiderme [9]

B) Histologie et fonction du derme

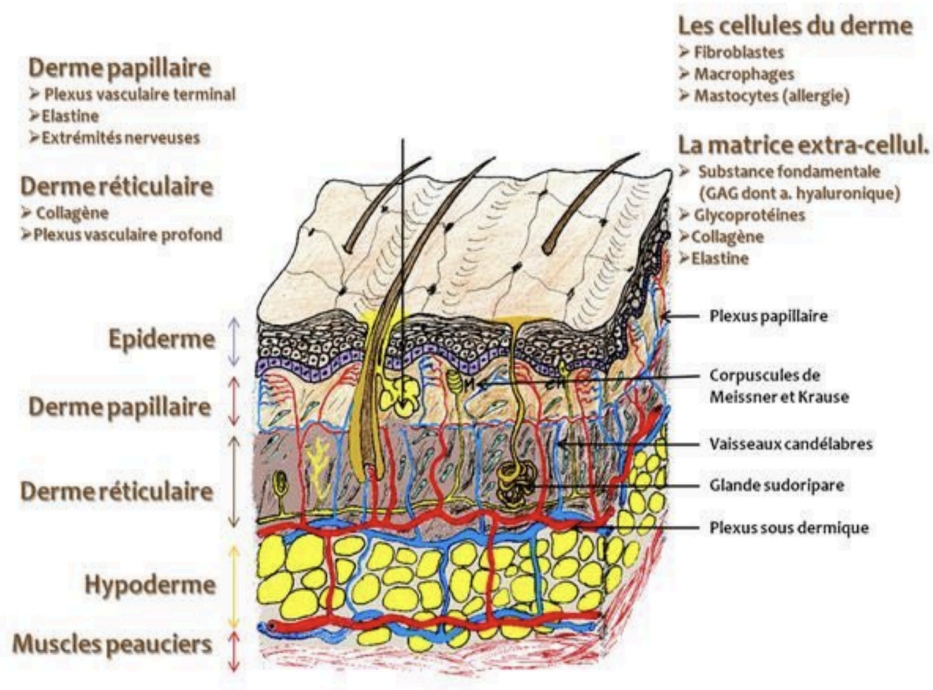


Figure 5: Représentation de la peau avec détails du derme [15]

Le derme, seconde couche cutanée, est une couche épaisse de tissu élastique et fibreux (principalement constitué de collagène, avec une quantité limitée, mais essentielle, d'élastine), qui donne à la peau sa résistance et son élasticité. Le derme contient des terminaisons nerveuses, des glandes sudoripares et sébacées, des follicules pileux et des vaisseaux sanguins.

Les terminaisons nerveuses ont pour rôle de percevoir la douleur, le toucher, la pression et la température.

Les glandes sudoripares produisent de la sueur en réponse à la chaleur et au stress. Cela permet à l'organisme de se refroidir. Les glandes sudoripares spécialisées des régions axillaires et génitales (glandes sudoripares apocrines) sécrètent une sueur épaisse et grasse, responsable d'une odeur corporelle caractéristique lorsqu'elle est digérée par les bactéries cutanées présentes dans ces parties du corps.

Les glandes sébacées sécrètent du sébum dans les follicules pileux. Le sébum est un liquide gras qui permet à la peau de rester hydratée et douce, et qui sert également de barrière.

Les follicules pileux produisent les divers types de poils présents sur tout le corps. Les poils et cheveux, en plus de contribuer à l'apparence des personnes, jouent plusieurs rôles physiologiques, notamment en régulant la température corporelle et en offrant une protection contre les blessures.

Les vaisseaux sanguins du derme apportent à la peau les nutriments et participent à la régulation de la température corporelle. La chaleur entraîne une vasodilatation, permettant alors à de grandes quantités de sang de circuler à la surface de la peau, où la chaleur peut être libérée. Le froid entraîne une vasoconstriction, permettant à l'organisme de retenir la chaleur.

C) Histologie et fonction de l'hypoderme

L'hypoderme, la couche la plus profonde de la peau. Il s'agit d'un tissu conjonctif lâche et hautement vascularisé, caractérisé par la présence de lobules adipeux formés d'adipocytes riches en lipides. Ces lobules sont séparés par des septums interlobulaires, constitués de tissu conjonctif dans lesquels circulent les vaisseaux sanguins et les nerfs.

L'épaisseur de l'hypoderme varie selon les régions du corps et du sexe.

L'hypoderme joue plusieurs rôles essentiels. Il forme un matelas graisseux protecteur, conférant à la peau sa plasticité et permettant d'amortir les pressions mécaniques. Il constitue également un réservoir énergétique important, représentant environ 15 à 20 % du poids corporel total.

De plus, l'hypoderme est un site métabolique actif, participant à la synthèse des hormones stéroïdiennes, notamment la conversion des androgènes en œstrogènes, un processus particulièrement significatif chez la femme ménopausée ou présentant une carence en masse adipeuse.

Enfin, l'hypoderme contribue à la thermorégulation en agissant comme un manteau

isolant contre le froid et, avec la musculature sous-jacente, il participe à la protection mécanique des organes profonds

1.2 Fonctions métaboliques de la peau

Loin d'être une simple enveloppe inerte, la peau est un organe métaboliquement actif assurant trois fonctions vitales où les oligo-éléments jouent le rôle de cofacteurs enzymatiques obligatoires.

A) La fonction de barrière

Le *Stratum Corneum* assure l'étanchéité et la protection mécanique grâce à l'organisation des cornéocytes cimentés par une matrice lipidique. Cette cohésion dépend d'un gradient calcique épidermique précis et de l'activité de métallo protéases dépendantes du Zinc. Une carence en zinc altère la synthèse de la filaggrine, protéine clé de la différenciation des kératinocytes, conduisant à une barrière défectueuse observée dans l'eczéma ou les peaux xérotiques [16] .

Une avancée scientifique majeure de 2025 a redéfini le rôle structurel du zinc dans l'homéostasie cutanée. L'étude de Del Rio et al. (2025) [17] démontrent que l'administration orale de gluconate de zinc induit un remodelage transcriptionnel des jonctions serrées. Ce mécanisme passe par une régulation à la hausse significative de l'expression des gènes codant pour la Claudine-2 , la Tricelluline et l' Occludine . En renforçant ces complexes protéiques, le zinc réduit la perméabilité paracellulaire aux pathogènes et aux allergènes, transformant son rôle de simple anti-inflammatoire en un véritable agent de restauration structurelle de la barrière épidermique.

B) La synthèse vitaminique

La peau est le siège de la synthèse endogène de la Vitamine D3 (cholécalférol) initiée par la photolyse du 7-déhydrocholestérol sous l'action des UVB. Cependant, la conversion de cette pré-hormone en sa forme active (calcitriol) n'est pas automatique ; elle dépend de systèmes enzymatiques complexes, les hydroxylases (cytochromes

P450). L'activité de ces enzymes et l'expression de leurs récepteurs sont strictement conditionnées par le statut en oligoéléments.

Des travaux récents soulignent que le Zinc est indispensable à la signalisation de la vitamine D, car il stabilise les "doigts de zinc" des récepteurs intracellulaires (VDR) permettant l'expression des gènes cibles dans les kératinocytes.

Parallèlement, le Fer est requis en tant que composant structurel de l'hème des cytochromes P450 assurant l'hydroxylation de la molécule. Ainsi, une carence en ces oligo-éléments peut induire une résistance à la vitamine D ou une synthèse insuffisante, altérant ainsi la différenciation épidermique et la fonction barrière.

C) L'immunité locale

La peau possède son propre système immunitaire, le SALT. Elle constitue la première ligne de défense active de l'organisme grâce à la production de Peptides Antimicrobiens (AMPs), tels que les β -défensines et les cathélicidines, sécrétés par les kératinocytes et les sébocytes.

Comme le souligne la revue récente de Dréno *et al.* de 2020, l'expression de ces peptides n'est pas constante mais est étroitement modulée par le microbiome résident, témoignant du dialogue permanent entre l'hôte et sa flore. Dans ce système, le Zinc joue un rôle central en tant que modulateur de l'immunité innée : il régule le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et préserve l'activité des cellules de Langerhans. Par cette action régulatrice, le zinc empêche une réponse inflammatoire disproportionnée face aux agressions bactériennes, participant ainsi au maintien de l'homéostasie cutanée [18] .

1.3 Le rôle du stress oxydatif dans les pathologies cutanées.

Le stress oxydatif se définit comme un déséquilibre entre la production d'Espèces Réactives de l'Oxygène (ROS) induite par les UV, la pollution ou l'inflammation et les capacités de défense antioxydante de l'organisme. Ce phénomène est le dénominateur commun de la majorité des dermatoses, de l'acné au vieillissement photo-induit.

L'accumulation de radicaux libres provoque la peroxydation des lipides membranaires (altération de la barrière), l'oxydation des protéines (perte d'élasticité, rides) et des dommages à l'ADN cellulaire. Dans l'acné, l'oxydation du squalène sébacé est un facteur déclenchant majeur de l'hyper kératinisation et de l'inflammation folliculaire.

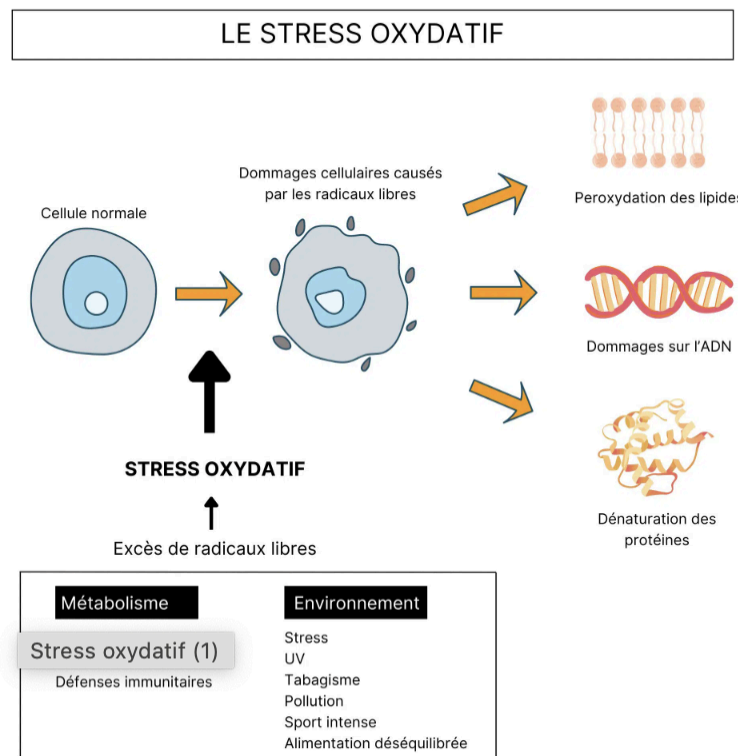


Figure 6: Schéma montrant les conséquences du stress oxydatif sur la peau [19]

Pour neutraliser ces ROS, la peau dispose d'un système de défense enzymatique dont l'efficacité dépend strictement de la disponibilité en oligo-éléments cofacteurs :

- La Superoxyde Dismutase (SOD) : Enzyme clé de la détoxification des radicaux superoxydes, elle existe sous une forme cytoplasmique dépendante du Cuivre et du Zinc (Cu/Zn-SOD).
- La Glutathion Peroxydase (GPx) : Cette enzyme détoxifie les hydroperoxydes organiques. Son activité est directement corrélée au statut en Sélénium. Comme l'explique Margaret Rayman, une carence en sélénium affaiblit la réponse antioxydante

globale, rendant la peau plus vulnérable aux dommages oxydatifs et à l'inflammation chronique [20] .

C'est la restauration de ce « bouclier minéral » enzymatique qui justifie rationnellement l'utilisation thérapeutique du Sélénium, du Zinc et du Cuivre en dermatologie préventive et curative.

Après avoir exploré la physiologie cutanée et le rôle fondamental des oligo-éléments dans le maintien de l'homéostasie, il convient désormais de s'intéresser aux mécanismes biologiques précis qui sous-tendent leur efficacité thérapeutique. Cette deuxième partie détaille les mécanismes de leur action au niveau cellulaire et moléculaire.

2. Mécanismes d'action biologiques

L'intégration des oligoéléments dans l'arsenal thérapeutique dermatologique ne relève pas de l'empirisme, mais s'appuie sur une compréhension fine des mécanismes moléculaires régissant l'homéostasie cutanée. L'analyse de la littérature permet d'isoler les études pivots qui valident l'efficacité du Zinc, du Cuivre, du Sélénium, du Silicium et du Manganèse, en distinguant leurs effets systémiques de leurs actions locales.

2.1. Le Zinc: régulation de la 5-alpha réductase, anti-inflammatoire, cicatrisation

Le zinc est l'oligo-élément dont le niveau de preuve est le plus robuste en dermatologie, justifiant son statut de médicament dans la prise en charge de l'acné inflammatoire. Son action repose sur trois piliers pharmacodynamiques distincts mais complémentaires : l'activité anti-androgénique, la modulation immuno-inflammatoire et la régulation de la cicatrisation tissulaire.

1. Action Séboréglatrice : Inhibition de la 5-alpha-Réductase

L'efficacité du zinc dans la prise en charge des pathologies séborrhéiques, notamment l'acné vulgaire, repose principalement sur sa capacité à moduler le métabolisme des androgènes périphériques. La physiopathologie de l'hyperséborrhée est intimement liée

à la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT) par l'enzyme 5-alpha-réductase. La DHT agit comme un ligand puissant des récepteurs androgéniques nucléaires, stimulant la prolifération des sébocytes et la lipogenèse.

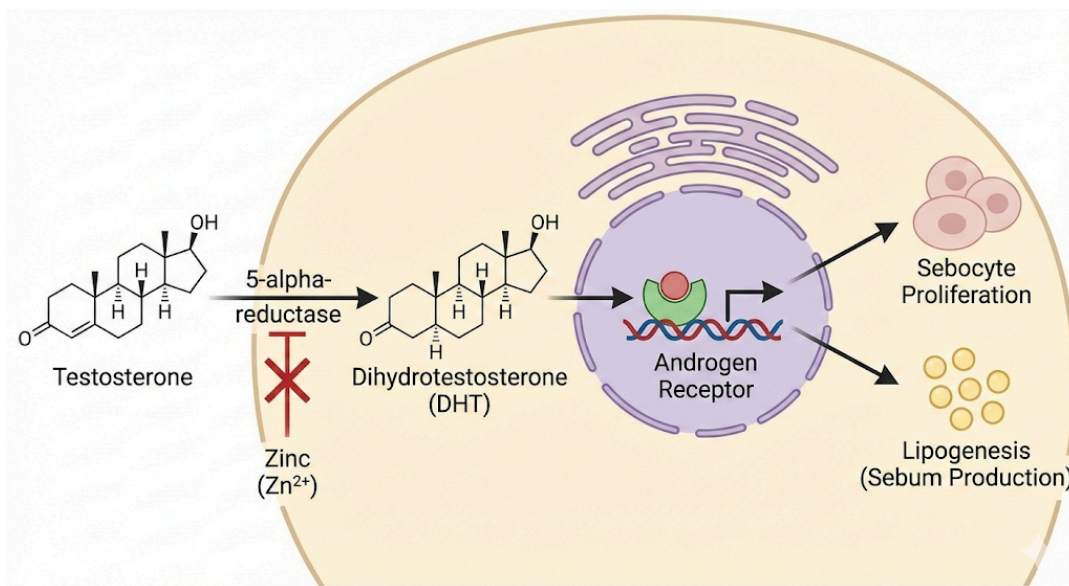


Figure 7: Cibles pharmacologiques du zinc au niveau de l'unité pilo-sébacée

A) Données expérimentales sur la peau humaine

Les travaux fondateurs in vitro menés par Stamatiadis et al. (1988) [21] ont démontré que le cation zinc est un puissant inhibiteur de l'activité 5-alpha-réductase cutanée. L'effet inhibiteur est strictement dose-dépendant, capable d'inhiber totalement l'enzyme à de hautes concentrations.

Sugimoto et coll. [22] ont par la suite affiné ces résultats en prouvant la sélectivité du zinc pour l'isoenzyme de Type 1 (prédominante dans la peau) différemment au Type 2.

Contrairement à d'autres antioxydants testés, comme l'acide azélaïque qui nécessite des concentrations élevées pour être efficace, le zinc montre une activité notable à des concentrations physiologiquement pertinentes. De plus, une potentialisation de cet effet antioxydant a été constatée lors de l'association du zinc avec la vitamine B6, suggérant des mécanismes d'action complémentaires [23] .

B) Cinétique enzymatique et mécanisme moléculaire:

L'analyse cinétique révèle que le mécanisme d'inhibition du zinc varie selon sa concentration. Comme le détaille la revue pharmacologique de Gupta et al. de 2014 [23] , à de faibles concentrations, le zinc exerce une inhibition compétitive, tandis qu'à des concentrations plus élevées (3 à 15 mmol/l), caractéristiques d'une action pharmacologique locale, il se comporte comme un inhibiteur non compétitif vis-à-vis de la testostérone.

Sur le plan biochimique fondamental, cette inhibition s'explique par la chimie de coordination du zinc, actualisée par les travaux de Krężel et Maret en 2016 [24] . Le cation zinc interagit avec les protéines en se liant principalement aux atomes de soufre des résidus cystéines et aux atomes d'azote des groupements imidazoles des histidines.

Ces recherches confirment l'existence de sites de liaison spécifiques dits "sites inhibiteurs du zinc" sur de nombreuses enzymes. Contrairement aux sites catalytiques ou structuraux qui lient fortement le zinc, ces sites possèdent des constantes de dissociation plus élevées, permettant une régulation réversible. La liaison du zinc à ces résidus fige la dynamique de l'enzyme ou altère sa conformation, bloquant ainsi son activité catalytique.

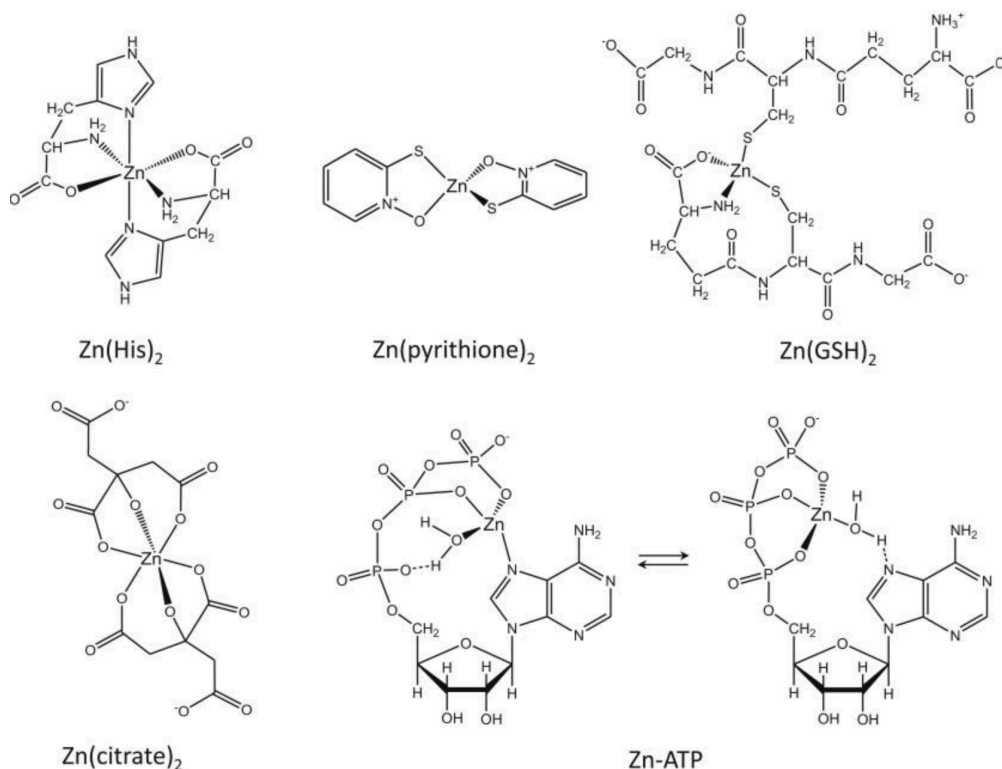


Figure 8: Exemples de structures de complexes de zinc avec des ligands biologiques de faible poids moléculaire [24] .

2. Pharmacodynamie anti-inflammatoire et immunomodulation

Le zinc ne se limite pas à une action anti-séborrhéique ou bactériostatique ; il agit comme un véritable modulateur de l'immunité innée via la régulation des voies de signalisation cytokiniques.

A) Modulation de la voie NF-kappaB et Protéine A20

Le mécanisme central de l'activité anti-inflammatoire du zinc réside dans sa capacité à moduler le facteur de transcription nucléaire NF-κB, véritable chef d'orchestre de la réponse inflammatoire. L'étude de Prasad et al. (2008) [25] a permis de cartographier cet impact moléculaire en mettant en lumière le rôle pivot de la protéine A20 (TNFAIP3).

Une double dépendance au Zinc:

L'action du zinc s'exerce d'abord par une "double dépendance" indispensable à la physiologie de la protéine A20. Premièrement, le zinc agit comme un inducteur génétique obligatoire : sans sa présence intracellulaire, l'expression du gène TNFAIP3 est compromise. Deuxièmement, la protéine A20 étant structurellement une "protéine à doigts de zinc", elle nécessite la présence physique d'ions zinc pour acquérir sa conformation tridimensionnelle active. En l'absence de zinc biodisponible, l'A20 demeure instable ou inactive, rendant le système de régulation inopérant.

La cascade inhibitrice:

Une fois synthétisée et stabilisée, la protéine A20 agit comme un puissant régulateur négatif en amont de la voie de signalisation. Elle exerce son activité enzymatique de désubiquitination sur les molécules adaptatrices TRAF2 et TRAF6. Cette action bloque la transmission du signal inflammatoire et empêche l'activation du complexe kinase IKK. Par conséquent, l'inhibiteur I κ B n'est ni phosphorylé ni dégradé.

Séquestration et résultat anti-inflammatoire

La préservation de l'inhibiteur I κ B est l'étape décisive du processus. Tant qu'il reste intact, I κ B maintient le complexe NF- κ B séquestré dans le cytoplasme sous une forme inactive, provoquant physiquement sa translocation vers le noyau cellulaire.

Ce verrouillage en amont a pour conséquence directe l'arrêt de la transcription des gènes pro-inflammatoires. On observe ainsi une réduction drastique de la synthèse de cytokines majeures telles que le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-8. De manière concomitante, cette inhibition brise le cercle vicieux du stress oxydatif en diminuant la génération de radicaux libres (ROS) et de marqueurs lipidiques comme le MDA et le 4-HNE, confirmant l'effet pléiotrope du zinc sur l'homéostasie immunitaire.

B) Inhibition du chimiotactisme des Neutrophiles:

Parallèlement, le zinc exerce une action directe sur le recrutement cellulaire. Les travaux de Dréno et al. [26] ont démontré in vivo que l'administration orale de gluconate de zinc (200 mg/jour) entraîne une réduction significative de l'indice de chimiotaxie des polynucléaires neutrophiles chez les patients acnéiques.

Cette étude réalisée sur 20 patients (9 hommes et 11 femmes) âgés de 16 à 36 ans met en évidence une corrélation stricte ($r=0.69$) entre la modification du taux de zinc intracellulaire (granulocytaire) et l'inhibition de la migration cellulaire. Cliniquement, cette modulation permet de limiter l'afflux massif de cellules immunitaires vers le follicule pilo-sébacé, notamment la réaction inflammatoire locale (papules, pustules).

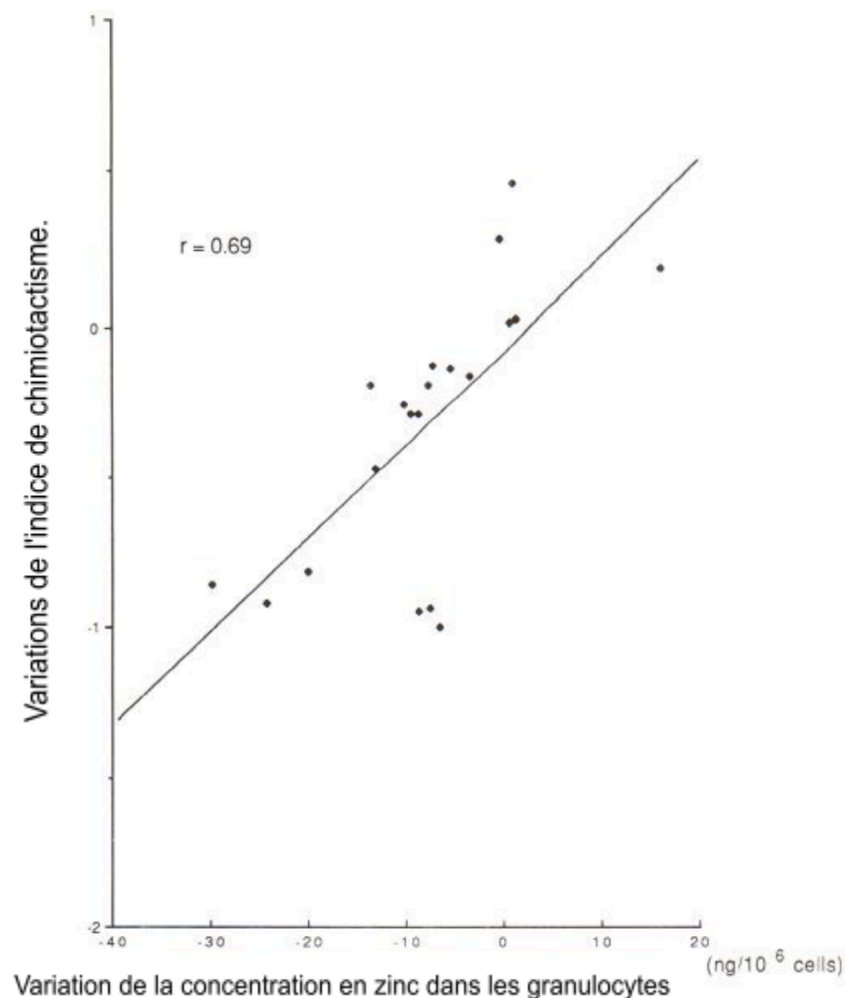


Figure 9: Corrélation linéaire entre la variation du zinc intra-granulocytaire et la réduction de la migration des neutrophiles sous traitement [27]

C) Action sur les Kératinocytes

Au niveau épidermique, Guéniche et al. en 1995 ont confirmé sur des modèles de kératinocytes humains que l'exposition aux sels de zinc diminue significativement l'expression des marqueurs de l'activation cellulaire.

Comme l'illustre la Figure 10 , le zinc inhibe la sécrétion de TNF-alpha induite par des agents irritants (Nickel) ou l'Interféron-gamma. Plus spécifiquement, il réduit l'expression de surface de la molécule d'adhésion intercellulaire ICAM-1. Cette molécule agit normalement comme un "crochet" permettant aux globules blancs de s'agripper à l'épiderme. En diminuant sa densité, le zinc limite le recrutement leucocytaire cutané et l'infiltration inflammatoire, expliquant son efficacité clinique sur l'érythème des lésions [16] .

*Fig. 3. Effect of ZnSO₄ on the production of TNF- α by normal human keratinocytes stimulated with IFN- γ or NiSO₄. The cells were treated with 50 μ M of ZnSO₄ (■), 5 U/ml of IFN- γ (▨), 5 μ g/ml NiSO₄ (▩), ZnSO₄ + IFN- γ (▧), ZnSO₄ 24 h before IFN- γ (□), ZnSO₄ + NiSO₄ (▦) or ZnSO₄ 24 h before NiSO₄ (▨). Range bars indicate the SEM. * p < 0.05; ** p < 0.01.*

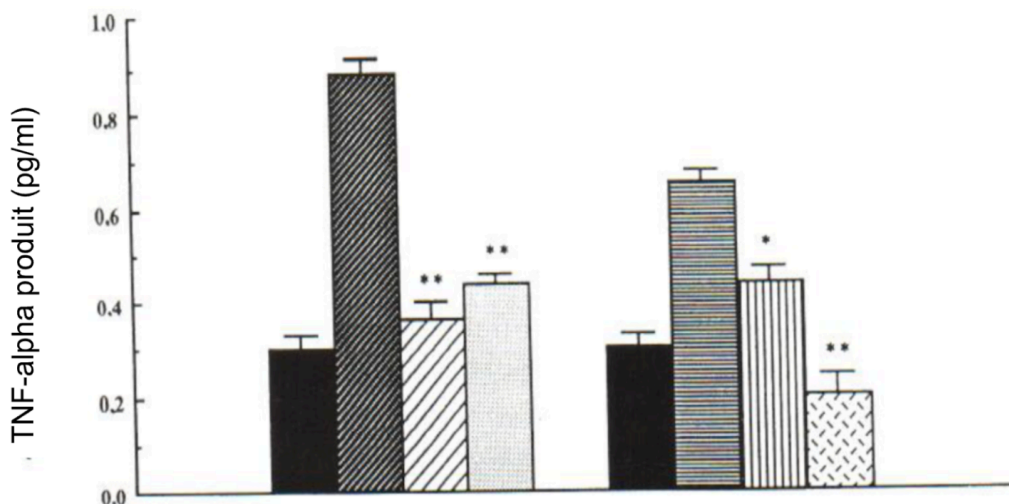


Figure 10: Effet inhibiteur du Sulfate de Zinc (ZnSO4) sur la production de TNF-alpha par les kératinocytes humains [16]

Les cellules stimulées par l'Interféron-gamma ou le Nickel démontrent une forte production de TNF-alpha. L'ajout de zinc (50 uM) réduit significativement cette sécrétion pro-inflammatoire (**p<0.01) [16] .

D) Au-delà de l'Anti-inflammatoire : la restauration de la barrière

Outre son action immunomodulatrice, une avancée scientifique majeure de 2025 met en lumière un mécanisme jusqu'alors sous-estimé : l'effet structurel direct du zinc sur l'intégrité de la barrière épithéliale.

L'étude pivot de Del Rio et al., publiée dans l'International Journal of Molecular Sciences, démontre que l'administration orale de Gluconate de Zinc (à dose thérapeutique) induit un remodelage transcriptionnel direct des protéines de jonction serrée (Tight Junctions). Les analyses moléculaires révèlent une up-régulation significative de l'expression des gènes codant pour les Claudines (notamment Claudin-2 et Tricellulin) et l'Occludine. Ces protéines agissent comme les "boutons-pression" assurant l'étanchéité intercellulaire. Bien que l'étude initiale se focalise sur la barrière intestinale ("leaky gut"), les auteurs posent l'hypothèse d'un mécanisme systémique transposable aux épithéliums stratifiés comme l'épiderme. Cette découverte change le paradigme du traitement de l'acné par le zinc : il ne se contente pas de réduire l'inflammation (action symptomatique), mais renforce physiquement l'intégrité de la barrière épidermique (action structurelle). En consolidant les jonctions, le zinc limite la pénétration de Cutibacterium acnes et des facteurs pro-inflammatoires dans le derme, offrant un argument pharmacologique puissant pour son utilisation dans les acnés inflammatoires avec altération de la barrière cutanée [17] .

3. Rôle dans la cicatrisation et le remodelage matriciel

Le zinc est un cofacteur structurel ou catalytique indispensable pour plus de 300 métalloenzymes, dont beaucoup sont impliquées dans les phases de prolifération et de remodelage de la cicatrisation cutanée.

La réparation tissulaire dépend étroitement de l'activité des Métalloprotéinases Matricielles (MMPs) , enzymes responsables de la dégradation de la matrice extracellulaire endommagée et du remodelage du collagène. Comme le détaillent Torres et al. (2023) [28] dans leur revue des stratégies de réparation cutanée, les MMPs sont strictement zinc-dépendantes. Une carence locale en zinc entraîne une diminution de leur activité, conduisant à un défaut de débridement autolytique et à une accumulation de tissus nécrotiques qui retardent la fermeture de la plaie. De plus, le zinc régule la balance enzymatique délicate entre ces MMPs et leurs inhibiteurs tissulaires (TIMP), un mécanisme essentiel pour prévenir la formation de cicatrices pathologiques, qu'elles soient atrophiques ou hypertrophiques.

Concernant la ré-épithélialisation, celle-ci nécessite une prolifération rapide des kératinocytes basaux.

Pour soutenir cette activité, la revue récente de Lin et al. (2018) [29] soulignent que le zinc est un micronutriment essentiel qui agit comme cofacteur de plus de 3000 protéines et métalloenzymes. Ces auteurs précisent que cet apport est indispensable aux processus physiologiques de prolifération cellulaire et de réparation de l'ADN, conditionnant ainsi la régénération des tissus épidermiques.

Cependant, la régénération ne se limite pas à la multiplication cellulaire ; les kératinocytes doivent également migrer pour recouvrir la plaie. Sur ce point, Lin et al. rapportant que le zinc favorise directement la migration des kératinocytes nécessaire à la ré-épithélialisation. Cette affirmation est étayée par les travaux expérimentaux de Tenaud et al. (1999) [30] . Ces chercheurs ont démontré *in vitro* que le zinc module l'expression des intégrines (notamment les sous-unités $\alpha3, \alpha6$ et αv) à la surface des kératinocytes en prolifération. En régulant ces molécules d'adhésion, le zinc facilite la mobilité cellulaire sur la matrice extracellulaire, une étape critique pour assurer la fermeture de la lésion (Figure 11).

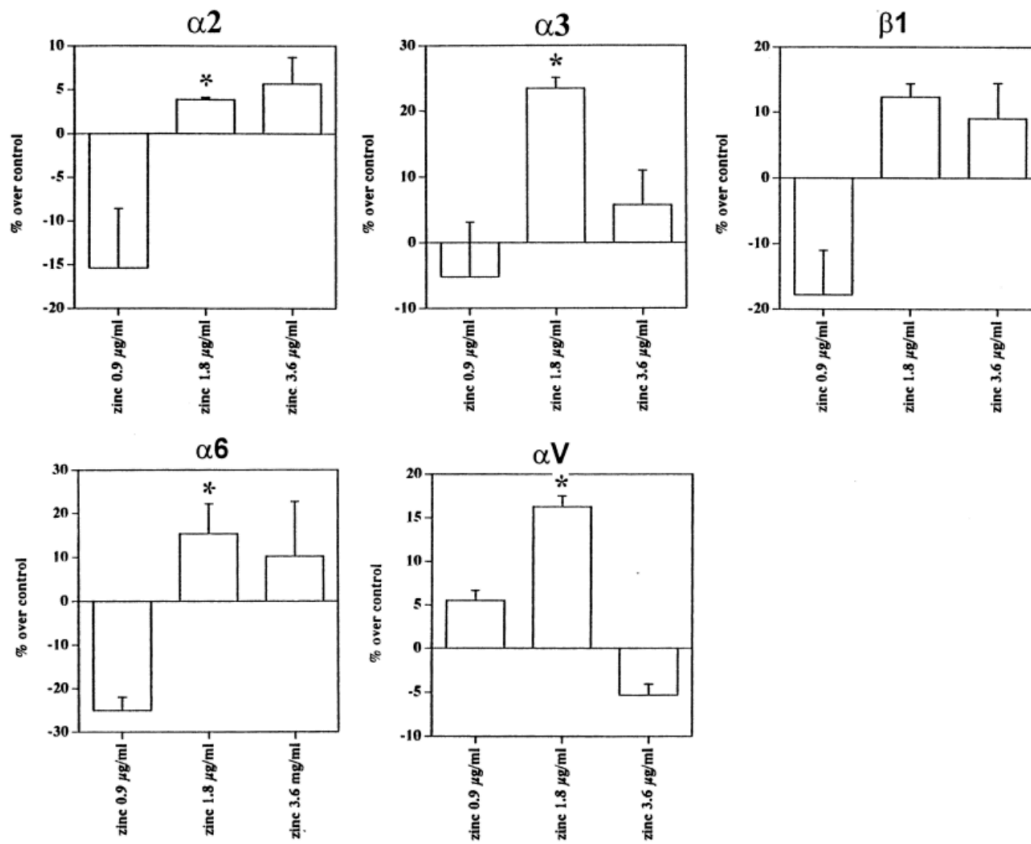


Figure 11: Histogrammes montrant la modulation de l'expression des intégrines ($\alpha 2$, $\alpha 3$, $\beta 1$, $\alpha 6$, αv) des kératinocytes par le gluconate de zinc [30] .

Analyse par cytométrie en flux de l'expression des molécules d'adhésion ($\alpha 2$, $\alpha 3$, $\beta 1$, $\alpha 6$, αv) sur des kératinocytes en monocouche. Les histogrammes montrent la variation de fluorescence (en %) par rapport au témoin après traitement par différentes concentrations de gluconate de zinc (0.9, 1.8 et 3.6 ug/mL). Une augmentation significative (*) de l'expression est enregistrée, notamment à la concentration de 1.8 ug/mL pour les sous-unités $\alpha 3$, $\alpha 6$ et αv , confirmant que le zinc favorise l'expression des récepteurs impliqués dans la migration cellulaire

2.2. Le Cuivre: Synthèse de collagène/élastine, pigmentation

Alors que le zinc prédomine durant la phase inflammatoire, le cuivre joue un rôle distinct et complémentaire. Son action dépasse la simple régulation cellulaire ; il agit comme un cofacteur enzymatique structurel indispensable à la restauration de l'intégrité du derme.

1. Stabilisation architecturale (La Lysyl Oxydase - LOX)

Le rôle le plus fondamental du cuivre est l'activation de la Lysyl Oxydase (LOX), essentielle pour la stabilisation des matrices extracellulaires, comme détaillé par Rucker et al. (1998) [30] .

La LOX est une cupro-enzyme qui nécessite l'ion cuivre comme cofacteur essentiel au niveau de son site actif.

Elle catalyse la désamination oxydative des résidus peptidyl-lysine présents dans le tropocollagène et la tropoélastine.

Cette réaction génère des aldéhydes réactifs (allysines) qui se condensent spontanément pour former des liaisons croisées intermoléculaires (*cross-linking*).

Ce mécanisme transforme la matrice provisoire en un réseau fibreux insoluble, conférant à la cicatrice sa résistance mécanique finale et son élasticité. Une carence fonctionnelle en LOX liée au statut en cuivre conduit à une fragilité cutanée et à des anomalies du tissu conjonctif.

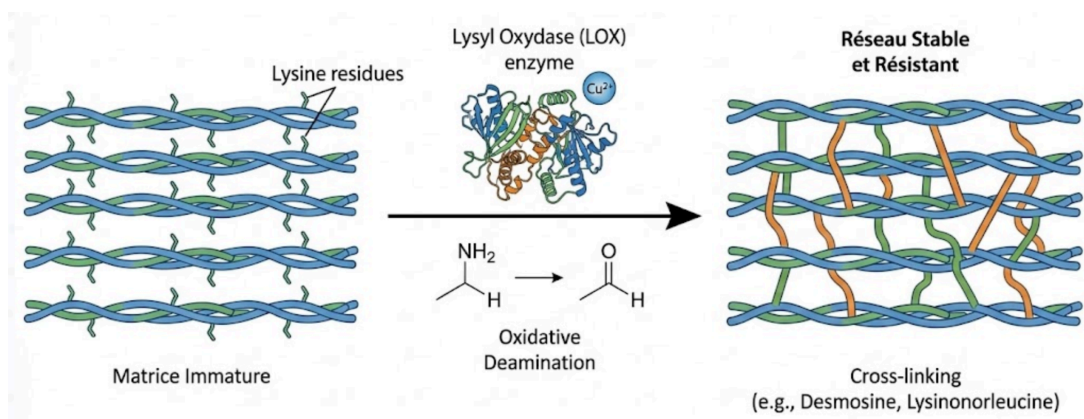


Figure 12: Mécanisme de stabilisation du collagène par la Lysyl Oxydase (LOX)
[30]

A) Angiogenèse et cicatrisation

La régénération tissulaire nécessite un apport massif en oxygène via la néovascularisation. Les travaux de Sen et al. (2002) ont démontré que le cuivre est un inducteur direct du facteur de croissance VEGF [31] .

En présence de concentrations physiologiques de cuivre, l'expression du VEGF est significativement augmentée dans les kératinocytes, activant des voies de signalisation similaires à celles de l'hypoxie. Cette induction favorise l'angiogenèse, une étape critique pour la guérison.

→ Observations Histologiques - Études in vivo de Sen et al.

L'application topique de cuivre a montré in vivo une accélération de la fermeture des plaies excisionnelles. L'analyse histologique (notamment via la coloration au Trichrome de Masson au 5ème jour post-opératoire) révèle des différences structurelles majeures :

Les tissus traités au cuivre présentent un épiderme hyperprolifératif nettement plus épais par rapport aux témoins.

On observe une densité cellulaire accrue et une organisation plus dense du tissu de granulation, témoignant d'une maturation accélérée.

L'analyse immunohistochimique confirme une expression beaucoup plus marquée du VEGF (visible sous forme de taches marron foncé) dans le tissu de granulation des plaies traitées, validant la stimulation active de l'angiogenèse.

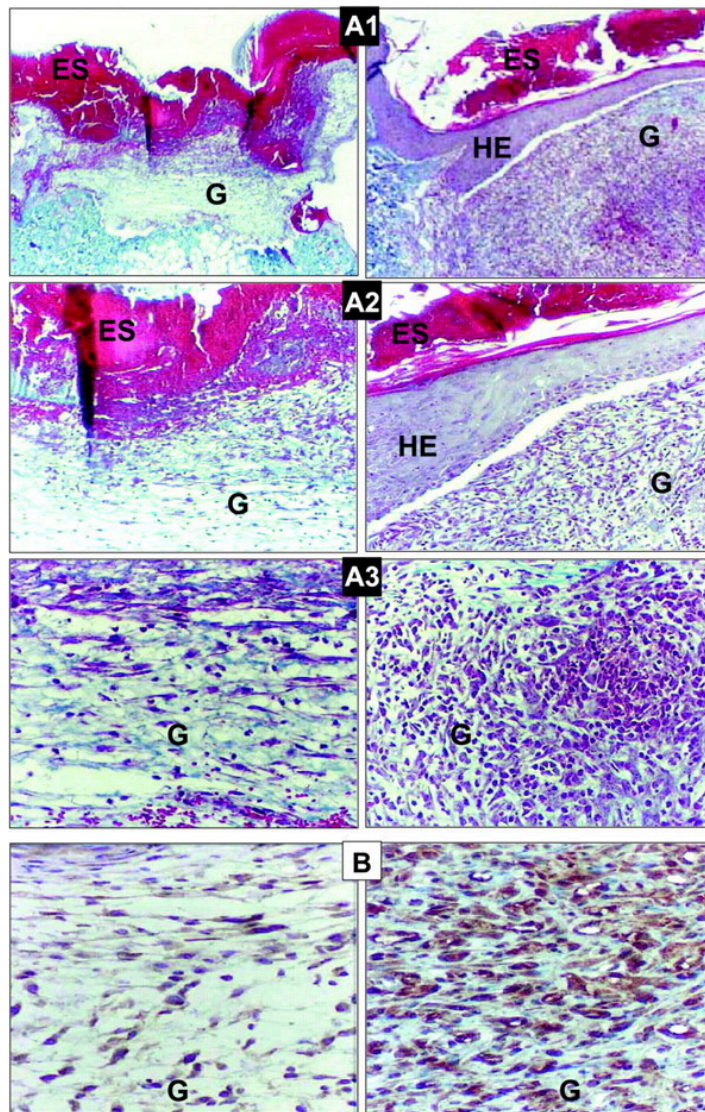


Figure 13: Impact de l'application topique du cuivre sur l'architecture tissulaire et l'expression du VEGF [31]

(A1-A3) Comparaison entre le groupe témoin (gauche) et le groupe traité au sulfate de cuivre (droite). Le traitement au cuivre induit la formation d'un épiderme hyperprolifératif (**HE**) nettement plus épais et une organisation plus dense du tissu de granulation (**G**), témoignant d'une maturation accélérée.

(B) L'immunohistochimie révèle une expression beaucoup plus marquée du VEGF (tâches marron foncé) dans le tissu de granulation des plaies traitées au cuivre, confirmant la stimulation de l'angiogenèse. [32].

B) Rôle esthétique

Enfin, le cuivre participe à l'aspect esthétique final de la lésion en tant que cofacteur de la Tyrosinase . Cette enzyme est nécessaire à la synthèse de mélanine et à la repigmentation de la peau, tout en assurant une protection antioxydante complémentaire [32] .

2.3. Le Sélénium : Système Glutathion Peroxydase et protection UV.

Contrairement au zinc et au cuivre qui possèdent des fonctions structurales directes sur la matrice extracellulaire, le sélénium (Se) agit principalement comme un régulateur fin de l'homéostasie. Son action biologique repose sur son incorporation, sous forme de sélénocystéine, au site actif des sélénoprotéines.

A) Cytoprotection et détoxification

La fonction primaire et canonique du sélénium est l'activation du système Glutathion Peroxydase (GPx), notamment les isoformes GPx-1 et GPx-4. Ces enzymes assurent la réduction du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et des hydroperoxydes lipidiques en composés inoffensifs (H_2O). Ce mécanisme de détoxification est critique lors de la phase inflammatoire pour préserver l'intégrité des membranes cellulaires contre la peroxydation lipidique et prévenir la nécrose tissulaire [20] .

Parallèlement, le sélénium exerce une action complémentaire en tant que cofacteur de la Thiorédoxine Réductase (TrxR). Cette enzyme est essentielle pour la régulation redox de la synthèse d'ADN et joue un rôle crucial dans la protection des kératinocytes contre l'apoptose induite par le stress oxydatif.

B) Signalisation et immuno-modulation

La littérature scientifique récente a considérablement élargi le spectre d'action du sélénium, le positionnant comme un acteur dynamique pro-angiogénique et un modulateur immunitaire.

Premièrement, il a été démontré que le sélénium stimule la sécrétion d'exosomes par les cellules souches. Ces vésicules favorisent directement la migration des fibroblastes et la néovascularisation du lit de la plaie [33] .

Deuxièmement, l'application de sélénium, notamment sous forme de nanoparticules (SeNPs), module le microenvironnement inflammatoire [34] . Elle réduit spécifiquement l'expression des cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-6). Cette immuno-modulation permet d'accélérer la transition vers la phase de prolifération, limitant ainsi le risque de chronicité de la plaie [34] .

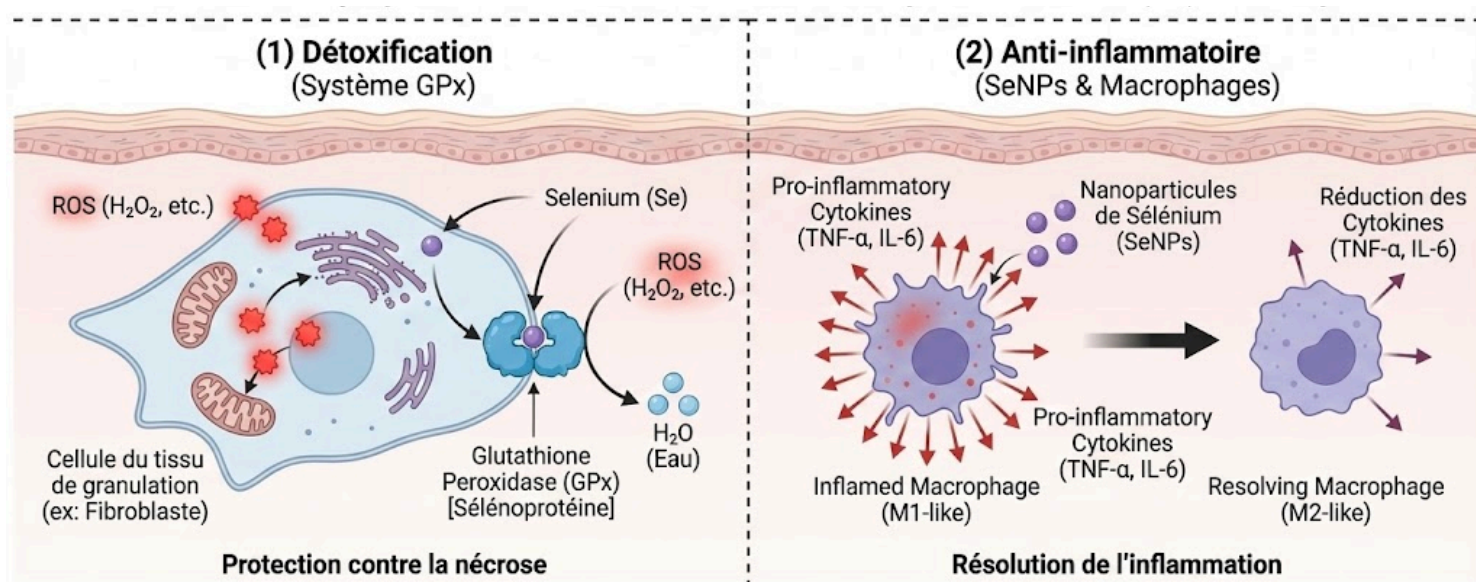


Figure 14 : Mécanisme de cytoprotection et d'immuno-modulation par le Sélénium [34].

(1) Détoxification : Le sélénium s'intègre au site actif de la GPx . Cette enzyme neutralise l'H₂O₂ toxique en H₂O, protégeant les cellules de la nécrose.

(2) Anti-inflammatoire : Le sélénium (notamment sous forme de nanoparticules, SeNPs) agit sur les macrophages pour diminuer la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-6) et favoriser la résolution de l'inflammation.

(D'après El-Sayed et al., 2023 et Heo, 2022)

2.4. Le Silicium et le Manganèse : Architecture du tissu conjonctif.

Alors que les oligo-éléments précédents (Zinc, Cuivre, Sélénium) orchestrent la signalisation cellulaire et la gestion de l'inflammation, le couple Silicium-Manganèse joue un rôle déterminant et complémentaire dans l'organisation architecturale tridimensionnelle du tissu conjonctif.

Le Silicium, présent majoritairement dans les tissus sous forme de dérivés de l'acide orthosilicique, agit fondamentalement comme un agent structurant de la matrice extracellulaire [35] . Les données biochimiques indiquent qu'il est indispensable à l'activité optimale de la prolyl-hydroxylase, l'enzyme clé permettant l'hydroxylation de la proline lors de la synthèse du collagène [36] . Au-delà de cette catalyse, le silicium établit des liaisons de pontage (ponts silanols) entre les fibres de collagène et les glycoprotéines structurelles, assurant l'orientation correcte des fibres par rapport à l'épiderme [35] . Cette organisation est critique : une carence en silicium conduit à une matrice "immature", lâche et vulnérable à la dégradation enzymatique, tandis qu'un apport adéquat est corrélé à une meilleure résistance mécanique et à une élasticité accrue du tissu cicatriciel [36] . Il est d'ailleurs notable que la concentration tissulaire en silicium décroît physiologiquement avec l'âge, ce qui explique en partie la fragilité cutanée et la cicatrisation ralentie chez le sujet âgé [35] .

Parallèlement à ce rôle architectural, le Manganèse intervient comme un cofacteur enzymatique irremplaçable pour l'homéostasie et la protection de la matrice. Son action est double.

Premièrement, il agit comme cofacteur de la prolidase, une enzyme limitante pour le recyclage de la proline et la synthèse du collagène, processus essentiels au maintien de l'intégrité cutanée.

Deuxièmement, le manganèse est indispensable à l'activité de la Mn-SOD (Manganèse Superoxyde Dismutase) mitochondriale. Cette enzyme assure une détoxification critique des radicaux superoxydes générés lors de l'inflammation ; son

dysfonctionnement entraîne une sénescence prématurée des fibroblastes et des défauts de réparation tissulaire.

Enfin, sur le plan de l'adhésion cellulaire, le manganèse possède une spécificité unique sur les kératinocytes : il active la conformation de haute affinité des intégrines (notamment la sous-unité alpha V), permettant aux cellules de s'ancrer fermement à la fibronectine de la matrice provisoire pour assurer la fermeture de la plaie [1] .

Nous avons vu que les oligo-éléments sont indispensables à la physiologie cutanée globale, bien au-delà de la seule réparation des plaies. Ils participent au maintien de l'architecture, à l'hydratation et à la protection quotidienne contre le vieillissement.

Cependant, il faut rester réaliste : ce ne sont pas des "boosters" infinis, mais des facteurs limitants.

Le principe est strict : si la peau en manque, ses fonctions vitales et sa qualité s'effondrent. En revanche, chez un sujet sain, la surcharge n'améliore pas l'état cutané. Pire, cela expose inutilement au risque de toxicité.

Il existe donc une zone d'équilibre précise à respecter pour garantir la santé de la peau sans nuire à l'organisme. C'est ce que nous allons définir maintenant.

3. Carences, Excès et Toxicologie

3.1. Conséquences dermatologiques des carences

La peau est un tissu à renouvellement cellulaire rapide (turn over épidermique de 28 jours) et à forte activité métabolique. De ce fait, elle est souvent le premier organe à manifester cliniquement un déficit en oligo-éléments. Ces signes cutanéophanériens sont des marqueurs précoces qu'il convient d'identifier avant l'apparition de complications systémiques majeures.

Le Zinc : De l'Acrodermatite aux retards de cicatrisation

Le Zinc est le cofacteur indispensable à la prolifération et à la différenciation des kératinocytes. Sa carence se manifeste par deux tableaux cliniques distincts selon l'étiologie :

- **La forme héréditaire** : L'Acrodermatite Entéropathique, causée par une mutation du transporteur ZIP4, présente une triade clinique pathognomonique associant une dermatite érythémato-squameuse et érosive péri-orificielle (bouche, siège), une alopécie totale et des diarrhées. L'atteinte cutanée résulte directement du dysfonctionnement de ZIP4, qui est normalement exprimé par les kératinocytes indifférenciés pour assurer leur maturation [37] .

- **La forme acquise** : Dans les carences marginales (fréquentes chez le sujet âgé ou dénutri), les signes sont plus insidieux mais invalidants. On observe principalement un retard de cicatrisation (ulcères atones), une xérose cutanée sévère mimant un eczéma craquelé, et une atteinte des phanères caractérisée par une alopécie diffuse et des ongles cassants présentant des leuconychies [23] .

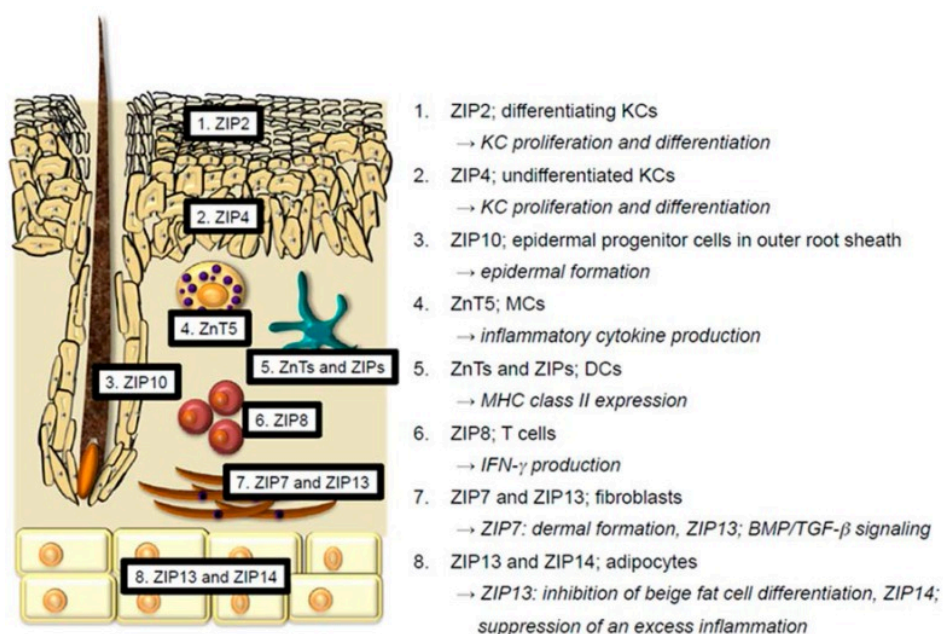


Figure 15: Distribution et rôles physiologiques des transporteurs de Zinc dans la peau [38]

Ce schéma illustre la spécialisation des transporteurs de Zinc selon le type cellulaire, expliquant la sémiologie des carences :

(2) ZIP4 : Situé sur les kératinocytes indifférenciés, il est critique pour la prolifération épidermique (sa mutation cause l'Acrodermatite Entéropathique).

(3) ZIP10 : Localisé dans la gaine externe du follicule pileux, son dysfonctionnement entraîne l'alopecie.

(7) ZIP7/ZIP13 : Essentiels aux fibroblastes pour la formation du derme.

Le Cuivre : Anomalies pigmentaires et structurelles

Le déficit en cuivre affecte directement l'architecture du derme et la pigmentation cutanée par l'inhibition de deux enzymes clés.

- **Impact structurel** : Le cuivre est le cofacteur indispensable de la LOX, l'enzyme responsable de la réticulation de l'élastine et du collagène. Sa carence entraîne une matrice extracellulaire de mauvaise qualité, se traduisant cliniquement par une hyperlaxité cutanée et une cicatrisation défectueuse (déhiscence des plaies) [32] .

- **Impact pigmentaire** : Il est également le cofacteur de la Tyrosinase, nécessaire à la synthèse de mélanine. Le déficit conduit à une hypopigmentation de la peau et des cheveux [32] .

Le modèle clinique extrême est la Maladie de Menkes (déficit génétique du transporteur ATP7A), caractérisée par une activité réduite de la LOX et une formation de collagène altérée. Cliniquement, cela se traduit par des cheveux "pili torti" (entortillés et cassants) et une hyperlaxité. En clinique courante, une carence marginale se manifeste plus discrètement par une dépigmentation inexplicquée (grisonnement précoce, taches "vitiligo-like") et une moindre résistance mécanique de la peau, compromettant la solidité de la cicatrisation [32] .

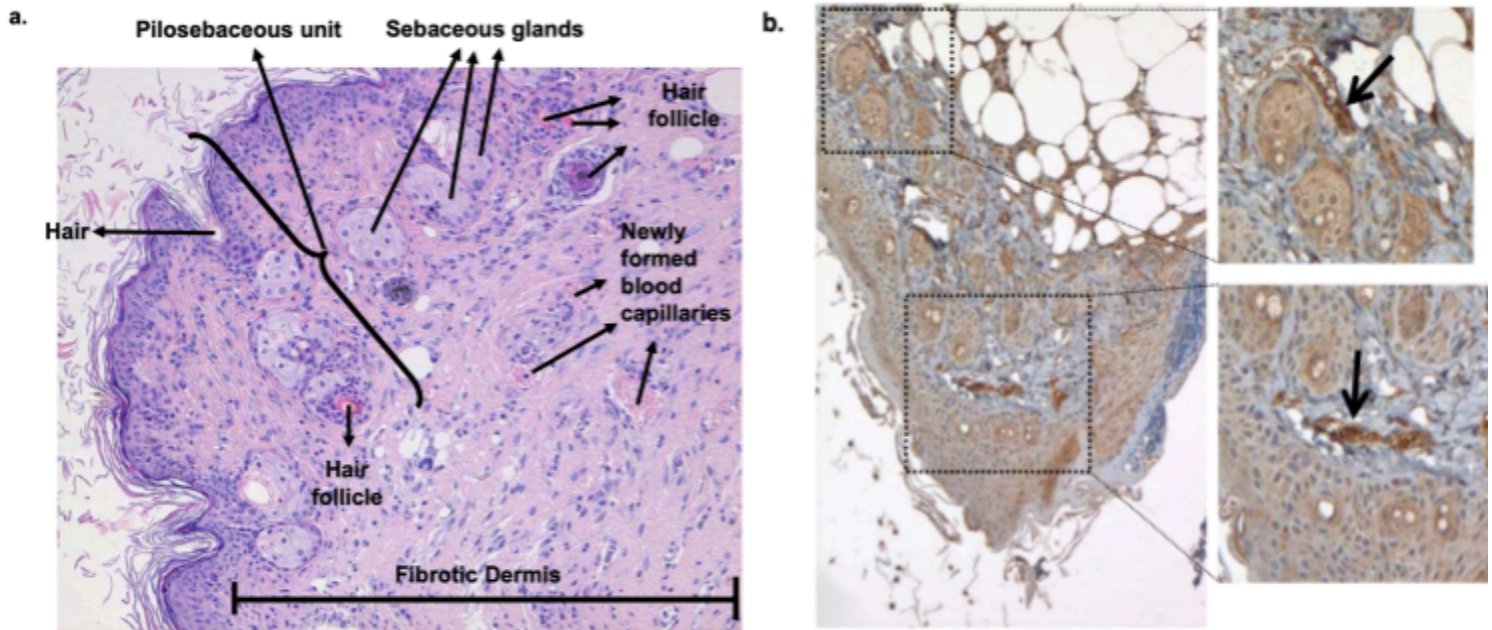


Figure 16 : Rôle trophique majeur du Cuivre sur l'architecture dermique [32]

Cette coupe histologique met en évidence les structures dont la formation dépend du Cuivre :

(a) Angiogenèse et Phanères : on note la formation de nouveaux capillaires sanguins (flèches en bas à droite) et la régénération des follicules pileux et des glandes sébacées.

(b) Expression du VEGF : (Zoom) Le marquage montre l'expression des facteurs de croissance vasculaire stimulée par le cuivre. *En cas de carence, ces processus sont bloqués, conduisant à un derme atrophique, mal vascularisé et à des phanères dystrophiques (Maladie de Menkes).*

Le Sélénium : Fragilité face au stress oxydatif

La carence en Sélénium (Se) se traduit biologiquement par un effondrement de l'activité des séléno-enzymes, spécifiquement de la Glutathion Peroxydase (GPx) et de la thiorédoxine réductase, qui constituent la première ligne de défense antioxydante intracellulaire.

Sur le plan physiopathologique, le sélénium est le cofacteur indispensable permettant à la GPx de convertir le peroxyde d'hydrogène toxique en eau ; en son absence, les ROS s'accumulent et provoquent la peroxydation des lipides membranaires, entraînant in fine l'apoptose des kératinocytes.

Cliniquement, cette vulnérabilité se manifeste par une sensibilité exacerbée aux rayons ultraviolets (UVB) accélérant le photo-vieillessement, ainsi que par des signes sémiologiques caractéristiques des carences profondes, tels que l'hypopigmentation cutanée et le pseudo-albinisme du lit unguéal (blanchiment diffus des ongles) résultant de l'atteinte matricielle [2] .

Silicium et Manganèse : Architecture et qualité matricielle

Le Silicium et le Manganèse agissent comme les architectes de la peau, assurant la cohésion et la fonctionnalité de la matrice extracellulaire.

Concernant le Silicium, il est indispensable à l'organisation tridimensionnelle du derme en créant des ponts structuraux entre les fibres de collagène ; une carence, même marginale, entraîne une désorganisation du tissu conjonctif se traduisant par une perte de densité, un amincissement du derme et une fragilité accrue des phanères, se manifestant cliniquement par des ongles mous et cassants [39] .

Quant au Manganèse, son rôle est essentiellement protecteur via l'enzyme manganèse-superoxyde dismutase (Mn-SOD). Il a été démontré que le déficit en Mn-SOD perturbe l'intégrité cutanée et altère les capacités de réparation, conduisant histologiquement à une atrophie dermique sévère (réduction de l'épaisseur du derme et du tissu adipeux) et cliniquement à un défaut de cicatrisation **[40]** .

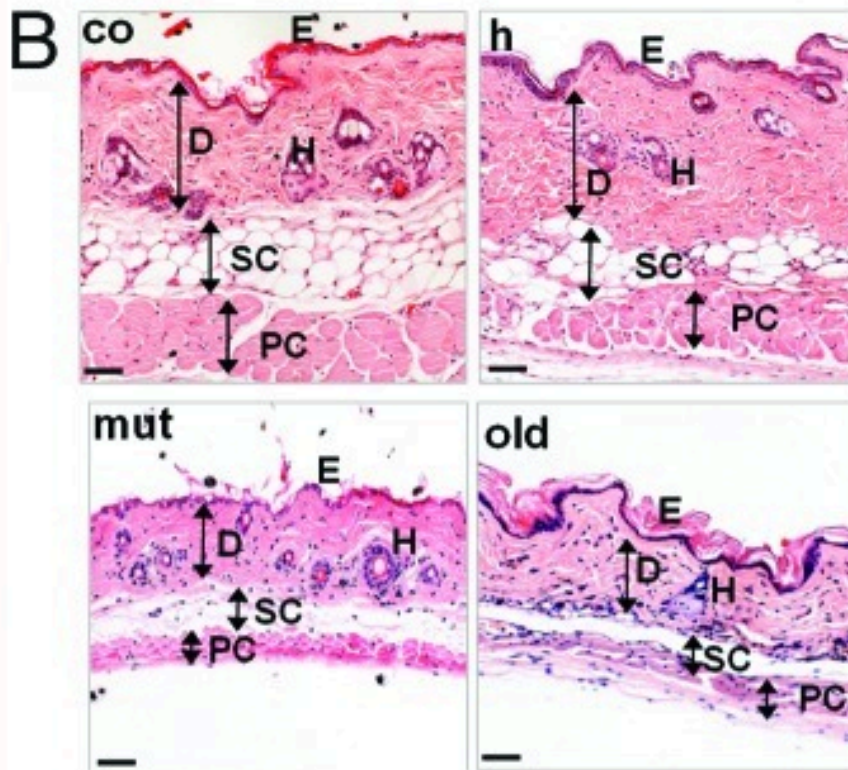


Figure 17 : Coupe histologique montrant l'impact du déficit en Manganèse sur l'architecture cutanée [40] .

Cette coupe histologique illustre l'effondrement de la structure cutanée en l'absence de Manganèse (Mn-SOD).

(Haut) : Peau saine avec un derme (D) dense et structuré.

(Bas) : Peau carencée. On observe une atrophie sévère du derme, signant une incapacité des fibroblastes à maintenir une matrice extracellulaire fonctionnelle.

Ces oligo-éléments sont essentiels, mais ils deviennent toxiques si la dose est trop élevée. La marge de sécurité étant étroite, il est nécessaire de connaître les seuils limites et les signes cliniques de surdosage pour éviter les accidents.

3.2. Toxicologie et surdosage :

L'utilisation thérapeutique des oligo-éléments repose sur un équilibre pharmacologique précaire, régi par une courbe dose-réponse biphasique. Le risque iatrogène est encadré par une valeur de référence critique : l'UL (*Tolerable Upper Intake Level*). Selon la définition la plus récente des autorités européennes, l'UL correspond à l'apport quotidien chronique maximal d'un nutriment qui n'est pas susceptible de présenter un risque d'effets néfastes pour la santé humaine [41] . La vigilance au comptoir est d'autant plus nécessaire que l'EFSA a publié en août 2025 une mise à jour stricte de ces valeurs, abaissant certains seuils historiques pour limiter les risques d'accumulation tissulaire [41] .

Le Zinc illustre parfaitement la nécessité de respecter ces plafonds, avec un seuil de sécurité maintenu à 25 mg/jour pour les adultes [41] . Le danger d'une supplémentation dépassant ce seuil n'est pas une atteinte directe, mais un antagonisme compétitif. L'excès de zinc induit une production entérocytaire de métallothionéines, des protéines qui séquestrent le cuivre alimentaire et bloquent son passage systémique.

Cliniquement, le surdosage chronique en zinc se traduit paradoxalement par les signes d'une carence induite en cuivre. Ce tableau associe une anémie sidéroblastique (caractérisée par la présence de sidéroblastes en couronne dans la moelle osseuse), une neutropénie sévère et des atteintes neurologiques progressives (myélopathies ou neuropathies périphériques) [42] .

Le Sélénium fait l'objet d'une surveillance renforcée car sa marge thérapeutique est l'une des plus étroites. Le rapport de l'EFSA (2025) confirme l'abaissement du seuil de sécurité à 255 µg/jour [41] pour l'adulte. Cette réduction de la fenêtre thérapeutique augmente le risque de sélénose en cas de cumul de compléments alimentaires.

Ce surdosage présente un tropisme sélectif pour les tissus riches en kératine, conséquence de la substitution chimique du soufre par le sélénium qui déstabilise la structure des phanères.

Le tableau clinique associe des dystrophies unguéales sévères (allant jusqu'à l'onycholyse), une alopecie diffuse, des lésions cutanées et une haleine caractéristique à l'odeur d'ail, résultant de l'expiration pulmonaire de diméthyl sélénure volatile [43] .

D'autres métaux présentent des risques d'accumulation cytotoxique spécifiques, décrits dans la littérature toxicologique récente :

Comme le cuivre. Bien que la limite supérieure de sécurité (UL) ait été remise en question, le comité scientifique de l'EFSA a établi en 2023 une DJA de 0,07 mg/kg [41] . L'accumulation de cuivre *libre* (non lié à la céruloplasmine) est hautement cytotoxique : il catalyse la réaction de Fenton , générant des radicaux hydroxyles destructeurs. Ce mécanisme est illustré par la Maladie de Wilson , où un déficit génétique du transporteur ATP7B empêche l'excrétion biliaire du cuivre. Cette surcharge entraîne une nécrose hépatique et des dépôts cornéens pathognomoniques : l'anneau de Kayser-Fleischer (un cercle brun-verdâtre à la périphérie de l'iris) [44] .

On a aussi l'argent. Étant dépourvu de rôle métabolique connu chez l'humain, l'argent présente un risque de dépôts purement cumulatifs. Son dépôt se fait préférentiellement dans le derme réticulaire, autour des glandes sudoripares. Sous l'effet des rayonnements ultraviolets, les sels d'argent subissent une photo-réduction chimique, analogue au processus de développement photographique, fixant une coloration gris-bleuté ardoisée sur les zones exposées au soleil. Cette dyschromie, nommée Argyrie , est considérée comme irréversible [45] .

Après avoir écarté les pathologies liées à la déficience et à l'accumulation anormale des métaux, il convient maintenant d'examiner leur potentiel curatif lorsqu'ils sont utilisés à des doses maîtrisées. Le passage de la toxicologie à la thérapeutique repose essentiellement sur la précision du dosage. Nous aborderons donc dans cette partie l'efficacité clinique validée des oligo-éléments, en détaillant les schémas posologiques qui permettent de traiter l'acné, de favoriser la cicatrisation ou de ralentir le vieillissement sans risque pour le patient.

II. APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES ET POSOLOGIES

1. Efficacité clinique et schémas posologiques

Ce chapitre marque la transition entre la physiologie nutritionnelle et la pharmacologie clinique. Il s'agit de définir la fenêtre thérapeutique précise où l'oligo-élément, administré à des doses supraphysiologiques, acquiert un statut de médicament capable de modifier l'évolution d'une dermatose.

1.1. Traitement de l'acné inflammatoire :

L'utilisation des sels de zinc représente une application dermatologique majeure, constituant une alternative de référence aux cyclines. Les recommandations françaises positionnent spécifiquement le gluconate de zinc comme traitement des acnés inflammatoires très légères à moyennes. Son usage est particulièrement préconisé en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance aux autres traitements généraux (Grade C). L'efficacité clinique du zinc repose sur un triple mécanisme d'action spécifique [46] .

Premièrement, il exerce une activité anti-inflammatoire en inhibant le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α .

Deuxièmement, il possède une activité bactériostatique directe vis-à-vis de *Propionibacterium acnes*, en inhibant les lipases bactériennes responsables de l'hydrolyse des triglycérides en acides gras irritants [47] .

Enfin, il module la séborrhée par une inhibition périphérique de la 5-alpha-réductase de type 1, bien que cet effet anti-androgénique reste comparé aux traitements hormonaux [21].

La posologie de référence doit être rigoureuse pour garantir l'efficacité tout en limitant les effets gastriques indésirables. Le sel de référence est le gluconate de zinc, préféré pour sa biodisponibilité supérieure au sulfate.

Le schéma posologique validé par l'AMM débute par une dose de charge de 30 mg de zinc élément par jour (soit 200 mg de gluconate de zinc) pendant trois mois. Cette phase d'attaque est suivie d'une dose d'entretien de 15 mg par jour pour prévenir les rechutes [48] . Il est impératif de préciser au patient que la prise doit se faire à jeun, à distance des repas (2 heures), car la présence de phytates alimentaires ou de calcium peut réduire l'absorption du cation de plus de 50 %.

1.2. Cicatrisation et ulcères :

Dans la physiologie de la réparation tissulaire, l'utilisation monothérapeutique du zinc a progressivement laissé place à l'association Cuivre-Zinc, justifiée par une synergie biochimique indispensable à la qualité de la cicatrice. Si le zinc est le moteur de la prolifération cellulaire et de la synthèse protéique rapide nécessaire à la réépithélialisation, le cuivre est le garant de la structuration matricielle. Le cuivre agit notamment comme cofacteur de la lysyl-oxydase, permettant la réticulation du collagène et de l'élastine, une étape critique pour la résistance mécanique du tissu régénéré. Les recommandations européennes récentes soulignent que ces oligo-éléments doivent être apportés en particulier chez les patients présentant une inflammation chronique ou une dénutrition, des situations où les pertes s'accumulent [49] .

Concernant les protocoles d'administration, la distinction entre cure courte et cure longue est dictée par l'interaction compétitive entre ces deux métaux. Les recommandations internationales pour le traitement des cicatrices et ulcères chroniques (EPUAP) préconisent une supplémentation orale chez les patients présentant une carence avérée ou un risque nutritionnel élevé. Le schéma standard repose sur l'administration de 25 à 50 mg de zinc élément associé à 2 mg de cuivre par jour.

La prudence est requise concernant la durée : les directives de l'ESPEN alertent sur le risque d'une supplémentation prolongée en zinc à haute dose. En effet, cet apport induit excessivement la synthèse intestinale de métallothionéines qui séquestrent le cuivre,

bloquant son absorption et pouvant conduire à une carence secondaire sévère (anémie, neutropénie).

Par conséquent, les « cures courtes » (limitées à la période de cicatrisation active) ou l'association systématique de cuivre sont impératives pour prévenir ce déséquilibre iatrogène [49] .

1.3. Vieillesse et Photoprotection :

Dans la prise en charge du vieillissement cutané, l'approche thérapeutique évolue du traitement curatif vers une stratégie préventive, ciblant simultanément le stress oxydatif induit par les UV et la dégradation de l'architecture dermique.

Le sélénium joue un rôle central dans la photoprotection endogène en tant que cofacteur obligatoire des séléno-protéines, et spécifiquement de la Glutathion Peroxydase (GPx). Cette enzyme assure la réduction des peroxydes organiques générés par l'exposition solaire, protégeant ainsi les membranes cellulaires et l'ADN. Cependant, la fenêtre thérapeutique du sélénium est étroite. Les recommandations cliniques européennes (ESPEN) précisent qu'un apport de 50 à 100 µg/jour est suffisant pour saturer l'activité enzymatique. Tout dosage supraphysiologique visant un effet « boost » est formellement déconseillé, l'excès devenant pro-oxydant et toxique au-delà de 255 µg/jour [49] .

À l'inverse des antioxydants, le silicium répond à une problématique structurelle. Il interagit avec les glycosaminoglycanes (GAG) et stimule les fibroblastes, favorisant la synthèse d'un collagène de type I plus dense. La concentration cutanée en silicium diminuant naturellement avec l'âge, la supplémentation vise à restaurer ce capital structurel.

L'efficacité clinique a été démontrée par une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, menée sur 50 femmes présentant une peau photo-âgée. Cette étude a validé l'utilisation de l'acide orthosilicique stabilisé par la choline (ch-OSA) à la posologie de 10 mg de silicium élément par jour (soit deux gélules) pendant une durée de 20 semaines.

Les résultats ont montré une amélioration significative de la micro-topographie cutanée. Dans le groupe traité par ch-OSA, la rugosité (Rm) a diminuée de 19 % et la profondeur de la rugosité maximale (Rt) de 16 % , témoignant d'un effet lissant réel. À l'inverse, dans le groupe placebo, ces paramètres se sont aggravés (augmentation de la rugosité), confirmant l'évolution naturelle du vieillissement sans traitement [39] .

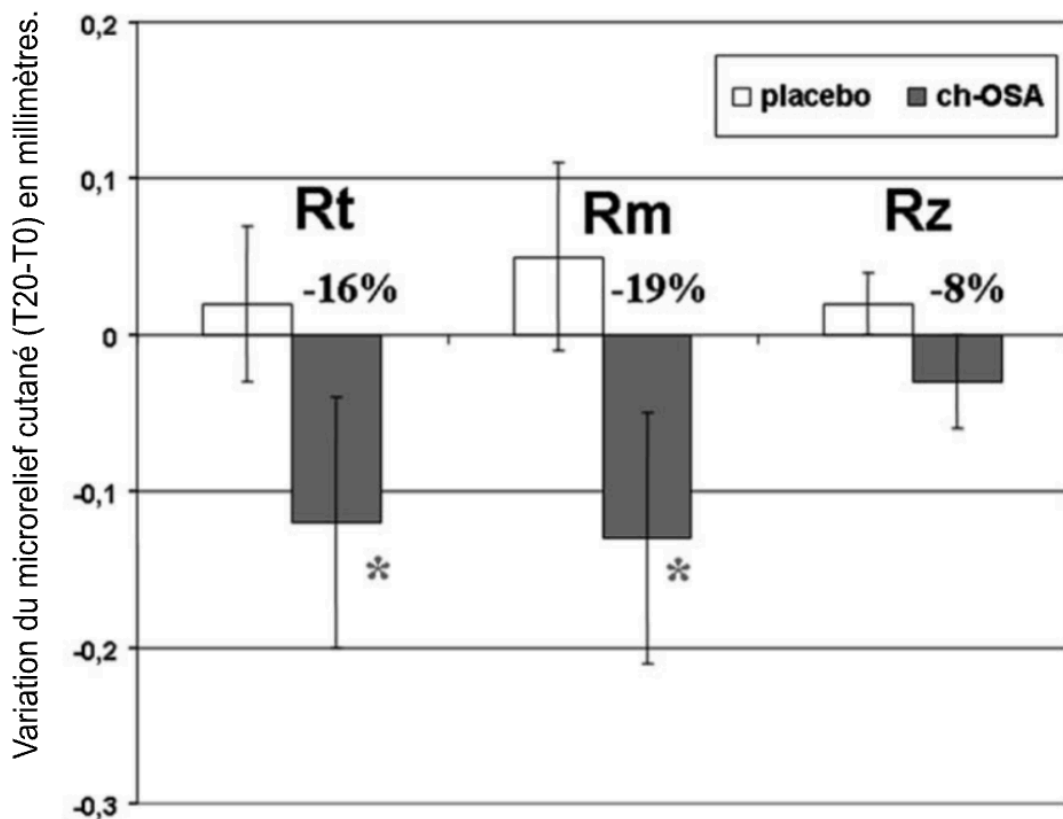


Figure 18: Diagramme en barres représentant l'évolution comparative des paramètres de rugosité cutanée (Rt, Rm, Rz) après 20 semaines de supplémentation [39] .

Les barres illustrent la variation moyenne du microrelief (T20 - T0) en millimètres. Le groupe traité par ch-OSA (en gris) montre une diminution significative de la rugosité, traduisant un effet lissant, avec notamment une baisse de 19 % de la rugosité maximale (Rm). À l'inverse, le groupe placebo (en blanc) présente une augmentation de la rugosité, correspondante à l'évolution naturelle du vieillissement cutané sur la période .

Parallèlement aux effets cutanés, cette posologie de 10 mg/jour a permis une réduction significative de la fragilité des ongles et des cheveux, mesurée sur une échelle visuelle analogique. Ce dosage constitue ainsi la référence thérapeutique validée pour obtenir un bénéfice visible sur les phanères et le soulagement cutané.

1.4. Synthèse des doses efficaces par pathologie :

La prescription d'oligo-éléments en dermatologie repose sur une distinction fondamentale entre le besoin physiologique (couvert par l'alimentation) et le besoin pharmacologique. Comme nous l'avons développé, le passage à une cible thérapeutique implique souvent l'utilisation de doses supraphysiologiques (cas du Zinc) ou de formes chimiques à haute biodisponibilité (cas du Silicium) pour forcer une voie métabolique ou saturer une activité enzymatique.

Oligo-élément & forme	Indication dermatologique	Protocole Thérapeutique (Dose et Durée)	Mécanisme d'action ciblé	Niveau de preuve & précautions
Zinc (Gluconate de zinc)	Acné inflammatoire (mineure à modérée)	30 mg/jour (soit 200 mg de gluconate) En prise unique à jeun Durée recommandée : 3 mois (attaque) puis entretien.	Anti-inflammatoire Inhibition du chimiotactisme des polynucléaires et de <i>P. acnés</i> . Action anti-androgénique périphérique.	Note C (SFD) Grossesse : Possible dès le 2ème trimestre. Interaction : À prendre à distance des repas (phytates) et des cyclines.
Silicium (ch-OSA : Acide Orthosilicique choliné)	Vieillesse Cutané Fragilité des phanères	10 mg/jour Durée recommandée : 20 semaines	Structuel Stimulation des fibroblastes et interaction avec les GAGs du derme. Densification du collagène.	Étude randomisée [39] Tolérance : excellente, aucun effet secondaire rapporté. Spécificité : Efficacité prouvée uniquement sur la forme ch-OSA (vs silicates minéraux).

Cuivre (Associé au Zinc)	Cicatrisation (Escarres, Ulcères)	2 à 3 mg/jour Toujours en association avec le Zinc (Rapport Zn/Cu ~ 10:1). En cures courtes.	Enzymatique Cofacteur de la Lysyl-Oxydase pour le <i>cross-linking</i> du collagène et de l'élastine.	Lignes directrices ESPEN Risque : Ne jamais prescrire de zinc à haute dose (>50mg) au long cours sans cuivre (risque d'anémie/neutropénie par carence induite).
Sélénium (L-Sélénométhionine / Sélénite)	Photoprotection (Prévention solaire)	50 à 100 µg/jour En cure pré-exposition. Ne pas dépasser les doses nutritionnelles.	Antioxydant Cofacteur obligatoire de la Glutathion Peroxydase (GPx) pour réduire les peroxydes membranaires.	Lignes directrices ESPEN Toxicité : Risque de sélénose (toxique) au-delà de 255 µg/jour. Pas d'effet "boost" au-delà de la saturation enzymatique.

Tableau 1: Résumé des posologies validées par les études cliniques et les recommandations officielles

Ce tableau met en évidence deux stratégies pharmacologiques distinctes :

1) L'approche « Dose-Dépendante » (Zinc, Sélénium) : L'efficacité repose sur l'atteinte d'un seuil de concentration tissulaire. Pour le Zinc, la dose thérapeutique (30 mg) est le double de l'apport nutritionnel (15 mg).

2) L'approche « Forme-Dépendante » (Silicium) : La dose efficace (10 mg) est inférieure aux apports alimentaires théoriques (20-50 mg), mais l'effet thérapeutique repose exclusivement sur la biodisponibilité supérieure de la forme ch-OSA, capable de franchir la barrière intestinale là où les silicates alimentaires polymérisés échouent.

Si la définition de la dose efficace, telle qu'établie dans le chapitre précédent, constitue un prérequis thérapeutique fondamental, elle demeure insuffisante pour garantir le succès clinique sans la maîtrise du vecteur.

En effet, l'efficacité d'un traitement par oligo-éléments ne dépend pas uniquement de la quantité d'ions ingérés ou appliqués, mais de leur capacité réelle à franchir les barrières biologiques pour atteindre leur cible cellulaire. C'est ici qu'intervient la galénique. Le choix de la forme chimique détermine directement la biodisponibilité et la tolérance du traitement, transformant un simple apport minéral en un véritable outil pharmacologique. Ce chapitre analyse l'impact décisif de la formulation, tant par voie orale que topique.

2. Formes Galéniques et Biodisponibilité

Comme nous l'avons vu, définir la dose efficace est un prérequis, mais cela reste insuffisant si le minéral n'atteint pas sa cible. En thérapeutique par les oligo-éléments, le vecteur (la forme chimique) est aussi important que le cation lui-même. C'est le choix du sel qui détermine si le traitement sera un succès clinique ou un échec par défaut d'absorption.

2.1. La voie orale

L'oligo-élément ingéré doit survivre au passage gastrique, ne pas être capté par des anti-nutriments (phytates) et traverser la barrière intestinale. On distingue aujourd'hui une hiérarchie claire entre les différentes générations de sels, basée sur leur solubilité et leur mode de transport.

1. La hiérarchie de la biodisponibilité (l'exemple du Zinc) :

- **Les Sels Inorganiques (1ère Génération):** L'exemple de l'oxyde. Bien que peu coûteux, ces sels présentent des limites pharmacocinétiques majeures. L'Oxyde de Zinc (ZnO), quasiment insoluble dans l'eau, est considéré comme la référence basse en termes d'absorption. Une étude utilisant des traceurs isotopiques stables a démontré que son absorption fractionnelle plafonne à 49,9 %, ce qui est significativement inférieur aux sels organiques comme le gluconate ou le citrate. Il est donc peu adapté pour corriger rapidement une carence tissulaire ou saturer une voie métabolique. De plus, sa faible stabilité relative l'expose moins aux variations de pH gastrique, mais ne permet

pas de limiter la libération brutale d'ions libres irritants pour la muqueuse, offrant ainsi un compromis biodisponibilité/tolérance inférieur aux sels organiques [8] .

- **Les Sels Organiques (2ème Génération) : Le Gluconate.** Le Gluconate de Zinc constitue aujourd'hui la forme de référence en dermatologie médicale française. Il s'agit du seul sel de zinc disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) spécifique pour le traitement de l'« acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne » [50] . Sur le plan pharmacologique, ce sel organique présente un avantage décisif sur les formes inorganiques : il offre une source de zinc « facilement absorbable » tout en assurant une meilleure tolérance digestive.. Cette stabilité relative protège le métal des variations de pH et limite la libération brutale d'ions libres irritants, offrant ainsi un compromis biodisponibilité/tolérance supérieure [8] .

Cette supériorité pharmacodynamique a été récemment confirmée au niveau transcriptionnel. Une étude clinique *in vivo* publiée en 2025 [1] a démontré que l'administration orale de gluconate de zinc (à la dose de 53 mg/j) induit une régulation génique directe au sein de la muqueuse intestinale humaine. Les analyses ont révélé une surexpression massive (jusqu'à 13,7 fois) des gènes des métallothionéines (MT1A, MT1B), des protéines de stockage et de transport du zinc. Cette réponse moléculaire objective confirme que le vecteur gluconate permet au zinc de franchir efficacement la barrière intestinale pour exercer une activité biologique mesurable, validant scientifiquement son statut de sel de référence.

3. Les Chélates (3ème Génération) : Le Bisglycinate Ces formes imitent le transport naturel des nutriments en liant le zinc à deux acides aminés (glycine). Cette structure en « pince » protège le métal et lui permet d'être absorbée via les voies actives des dipeptides, évitant la saturation des canaux ioniques classiques. Une étude randomisée croisée a comparé le bisglycinate au gluconate chez des volontaires sains : les résultats montrent que le Bisglycinate de Zinc augmente la biodisponibilité orale de +43,4 % par rapport au Gluconate de référence [51] .

2. Impact sur la tolérance digestive

Au-delà de l'absorption, le choix du sel conditionne l'observance. Les sels inorganiques, et particulièrement le sulfate de zinc, sont historiquement associés à une forte astringence et une irritation gastrique, provoquant nausées et douleurs abdominales chez près de 20 % des patients, ce qui conduit fréquemment à l'arrêt prématuré du traitement. À l'inverse, l'étude de Gandia *et al.* rapporte que l'administration de Bisglycinate de Zinc présente un profil de sécurité excellent, qualifié de « sûr et bien toléré ». Cette meilleure tolérance gastro-intestinale, couplée à une biodisponibilité supérieure, en fait une alternative de choix pour les traitements au long cours (acné, cicatrisation) où l'adhésion du patient est critique [51] .

2.2. La voie topique

Si la voie orale vise une recharge systémique, la voie topique répond à une logique de cible locale dont l'efficacité dépend strictement de l'état de la barrière cutanée.

Sur une peau saine, le *Stratum Corneum* agit comme un bouclier hydrophobe quasi-imperméable aux ions métalliques. Le document de référence sur la sécurité du zinc confirme d'ailleurs que les nanoparticules de ZnO restent confinées aux couches superficielles et ne passent pas dans la circulation sanguine [52] .

En revanche, la clinique dermatologique traite essentiellement des peaux lésées (eczéma, ulcères, plaies) où cette barrière est rompue. C'est cette « brèche » qui modifie radicalement la pharmacocinétique, non pas des particules, mais des ions. Une étude pharmacologique de référence a démontré que l'hydrolyse du zinc en ions Zn^{2+} permet une diffusion massive lorsque la barrière est altérée : la concentration de zinc dans l'épiderme viable peut alors augmenter jusqu'à 48 fois par rapport à une peau saine. Cette pénétration massive valide l'utilisation de sels solubles (Sulfates) dans les crèmes réparatrices, qui délivrent directement des ions Zn^{2+} capables d'atteindre leurs cibles cellulaires profondes pour stimuler la cicatrisation [53] .

Une fois la barrière franchie, l'action thérapeutique dépend de la formulation. Les crèmes réparatrices (type Cicalfate+ ou Cicaplast) utilisent des Sulfates de Cuivre et de Zinc à haute concentration (0,1–0,5 %) pour saturer la zone lésionnelle. Au-delà de leur effet bactériostatique direct, une étude *in vivo* publiée en 2025 a mis en lumière l'efficacité des hydrogels de sulfate de zinc .

Selon les travaux de Zhang et al. (2025) , ces gels agissent directement sur le microenvironnement de la plaie en favorisant la transition des macrophages du stade pro-inflammatoire (M1) vers le stade réparateur (M2) . De plus, ils stimulent l'expression de la protéine PCNA (*Proliferating Cell Nuclear Antigen*) dans les kératinocytes basaux, ce qui accélère la ré-épithélialisation et la déposition de collagène mature, optimisant ainsi la qualité esthétique de la cicatrice [33] .

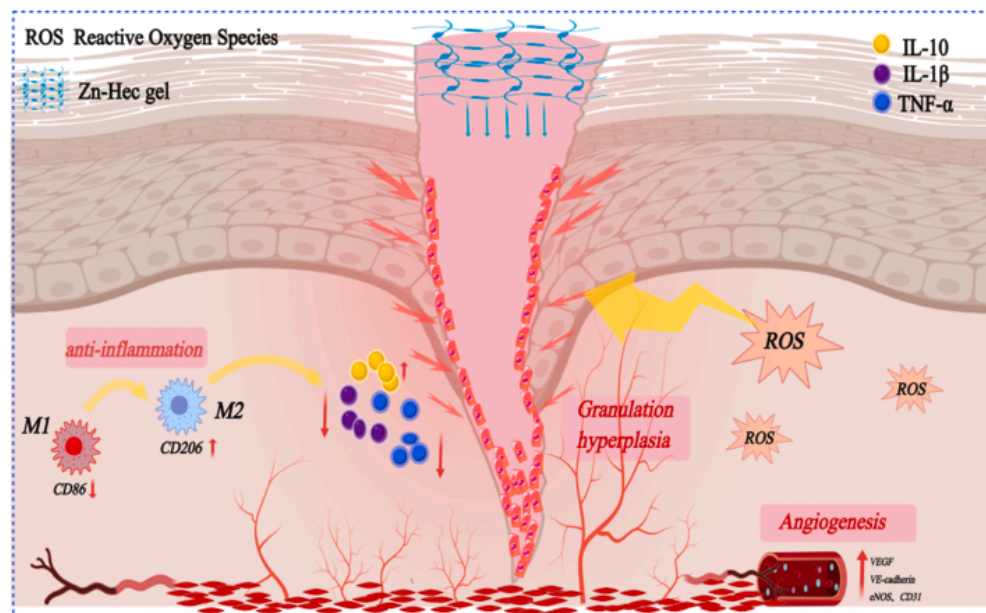


Figure 19 : Mécanisme d'action de l'hydrogel de Zinc (Zn-Hec) sur le microenvironnement de la plaie [33].

On observe la transition des macrophages du phénotype pro-inflammatoire (M1) vers le phénotype réparateur (M2), entraînant une baisse des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 beta, TNF alpha) et une augmentation de l'interleukine anti-inflammatoire (IL-10).

Parallèlement, il stimule l'angiogenèse par l'up-régulation des marqueurs VEGF, CD31 et eNOS , tout en neutralisant les ROS.

À l'opposé, le traitement des états pelliculaires par le Pyrithione de Zinc (ZPT) repose sur un mécanisme « ionophore » sophistiqué. Le complexe ZPT agit comme un « cheval de Troie » qui force l'entrée massive de cuivre exogène à l'intérieur des cellules de la levure *Malassezia*. Cette accumulation intracellulaire brutale inactive les protéines à clusters Fer-Soufre vitales pour le champignon, entraînant sa mort par intoxication métallique ciblée [54] .

2.3. Facteurs influençant l'absorption : Interactions alimentaires (phytates, fer, calcium).

La biodisponibilité réelle d'un oligo-élément ne dépend pas uniquement de son vecteur chimique, mais est massivement impactée par la « matrice » alimentaire concomitante. L'absorption intestinale des cations métalliques (Zn^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Ca^{2+}) est un processus saturable et compétitif, soumis à des antagonismes chimiques majeurs pouvant réduire l'assimilation fractionnelle de plus de 50 % .

Le mécanisme verrou est d'ordre structurel : la présence de « piègeurs » moléculaires dans le bol alimentaire. L'antagoniste le plus puissant identifié dans la littérature est l'acide phytique (phytates), omniprésent dans les céréales complètes et les légumineuses. Sa structure chargée négativement agit comme un aimant sur les minéraux chargés positivement, formant des complexes insolubles qui précipitent dans la lumière intestinale et sont éliminés avant toute absorption. La revue de référence de Roohani *et al.* souligne que le facteur critique n'est pas la dose absolue de minéral, mais le ratio molaire du repas : un ratio élevé, typique des régimes végétariens stricts, peut effondrer simultanément l'absorption du Zinc et du Fer [55] .

Outre la chélation, l'absorption est régie par une compétition ionique directe. Les oligo-éléments partageant des propriétés physico-chimiques proches (valence, masse atomique) entrent en concurrence pour les mêmes transporteurs membranaires, notamment le transporteur DMT1 (*Divalent Metal Transporter 1*). Ainsi, une

supplémentation martiale (Fer) massive peut saturer les voies de transport et bloquer l'entrée du Zinc. Inversement, le Zinc à haute dose peut induire une carence secondaire en Cuivre. Cet antagonisme compétitif impose une règle de prescription stricte : la dissociation temporelle des prises (matin et soir) lors de suppléments multiples pour éviter une annulation mutuelle des effets thérapeutiques [55] .

Le chapitre précédent a montré que l'absorption des oligo-éléments est un véritable parcours d'obstacles. Mais l'efficacité ne doit pas se faire au détriment de la sécurité. À doses thérapeutiques, le Zinc, le Fer ou le Cuivre ne sont plus de simples compléments alimentaires, mais de véritables traitements. Bien qu'ils ne soient pas classés comme des médicaments à « marge thérapeutique étroite » (comme le lithium), leur équilibre reste fragile : la dose efficace est souvent proche de la dose qui provoque des effets secondaires. C'est ici que le pharmacien joue un rôle clé : il doit transformer une ordonnance théorique en un traitement bien soutenu par le patient, trouvant le juste milieu entre une bonne absorption et une tolérance acceptable.

III. LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE ET PERSPECTIVES

1. Iatrogénie, interactions et sécurité d'emploi

La supplémentation en oligo-éléments semble souvent anodine pour le patient, qui les perçoit comme des « vitamines ». Pourtant, dès que l'on dépasse les apports nutritionnels de base, ces minéraux présentent des risques réels. Ce chapitre détaille les points de vigilance essentiels pour sécuriser la délivrance au comptoir.

1.1 Effets indésirables fréquents en pratique courante :

Le principal obstacle à la réussite du traitement est la tolérance digestive.

En clair : si le patient a mal au ventre, il arrêtera son traitement. Cette irritation est causée par le contact direct des sels métalliques avec la paroi de l'estomac.

Le Fer : C'est le plus difficile à supporter. Les formes classiques (sulfate de fer) provoquent des nausées, des douleurs abdominales ou des troubles du transit (constipation/diarrhée) chez près d'un patient sur trois. Un point crucial à expliquer au

patient pour ne pas l'inquiéter : le fer colore les selles en noir. C'est impressionnant mais totalement inoffensif.

Le Zinc et le Cuivre : Le problème majeur est la douleur gastrique et la nausée, qui surviennent souvent quelques minutes après la prise, surtout si l'estomac est vide.

Le pharmacien fait face à un dilemme : pour que ça marche, il faut le prendre à jeun ; pour que ça ne fasse pas mal, il faut manger.

1. En première intention : Tenter la prise à distance des repas (le soir au coucher par exemple).

2. En cas de douleurs : Conseiller la prise au milieu d'un repas léger (en évitant le pain complet ou le thé qui bloque l'absorption).

3. L'alternative idéale : Si les sels classiques (sulfates) ne passent pas, orienter le patient vers des formes chélatées (Bisglycinate). Le métal y est "emballé" dans des acides aminés, ce qui le rend neutre et beaucoup moins agressif pour l'estomac.

1.2 Interactions médicamenteuses (IAM) majeures :

L'interaction entre les oligo-éléments et les médicaments ne relève pas du trouble hépatique (Cytochromes P450), mais d'une interaction pharmacocinétique d'absorption. Elle repose sur la formation de complexes physico-chimiques dans la lumière gastro-intestinale : la chélation .

Le mécanisme de chélation:

Les ions métalliques divalents (Zn^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Ca^{2+}) agissent comme des accepteurs d'électrons (acides de Lewis) et se lient aux groupements donneurs (oxygène, azote) présents sur certaines molécules médicamenteuses. Il en résulte la formation d'un complexe insoluble, macroléculaire et hydrophile, incapable de franchir la barrière lipidique de l'entérocyte. Ce complexe est éliminé dans les selles, entraînant une diminution drastique de l'aire sous la courbe (AUC) de l'antibiotique ou du médicament associé.

Les classes thérapeutiques impactées:

Selon le *Thésaurus des interactions médicamenteuses* de l'ANSM [56] et la littérature internationale, trois interactions majeures engagent la responsabilité du pharmacien :

1. Les antibiotiques : Fluoroquinolones et Cyclines

C'est l'interaction la plus documentée et la plus risquée sur le plan clinique.

- **Cyclines (Tétracyclines)** : L'administration simultanée de Sulfate de Zinc et de Doxycycline ou Minocycline (fréquente dans l'acné) réduit l'absorption de l'antibiotique de **50 % à 60 %** .

- *Risque* : Inefficacité du traitement anti-infectieux.

- **Fluoroquinolones (Ciprofloxacin, Lévofloxacin)** : L'interaction est encore plus sévère. Des études pharmacocinétiques montrent une réduction de la biodisponibilité de la Ciprofloxacin pouvant aller jusqu'à 90 % en présence de sels de fer ou de zinc à haute dose.

- *Risque* : Échec thérapeutique grave sur des infections systémiques (pyélonéphrites, prostatites)

2. Les bisphosphonates:

L'Alendronate et le Risédronate voient leur absorption, déjà très faible nativement (< 1 %), quasi annulée par la présence de cations divalents (Calcium, Fer, Zinc).

3. Les hormones thyroïdiennes (Lévothyroxine)

Bien que moins connue pour le zinc, cette interaction est critique pour le Fer et le Calcium. Le cation métallique absorbe la lévothyroxine, provoquant une augmentation de la TSH chez les patients hypothyroïdiens stabilisés. Une étude de Campbell *et al.* a démontré une réduction de l'efficacité clinique nécessitant une adaptation des doses ou une séparation stricte des prises.

4. Les inhibiteurs d'intégrase (VIH)

Une classe plus récente mais cruciale (Dolutégravir, Bictégravir). La chélation par les cations métalliques (Zinc, Fer) réduit l'exposition plasmatique de l'antirétroviral de manière significative (> 70 %), risquant de favoriser l'émergence de résistances virales.

Conduite à tenir : La règle de la "fenêtre thérapeutique"

L'intervention pharmaceutique repose sur la gestion chronologique des prises. L'ANSM recommande de respecter un délai minimal pour éviter la rencontre physique des molécules dans l'estomac :

- Délai de 2 heures (minimum syndical) : pour les cyclines, le fer et les bisphosphonates.
- Délai de 3 à 4 heures (sécurité optimale) : recommandé spécifiquement pour les Fluoroquinolones , dont l'absorption est plus étalée dans le temps.

Recommandation officinale : Systématiser la dissociation des prises.

Exemple : "L'antibiotique au petit-déjeuner et au dîner ; le Zinc ou le Fer au moment du coucher."

Classe médicamenteuse	Exemple de molécule	Mécanisme de l'interaction	Conséquence clinique	Délai sécurité requis
Inhibiteurs d'Intégrase	Dolutégravir (Tivicay®), Bictégravir (Biktarvy®)	Chélation polyvalente (complexation du Mg/Zn au site actif). Réduction massive de l'AUC (>70%).	Échec virologique, risque de résistance virale. Interaction critique vitale.	6 heures (Zinc pris 6h après ou 2h avant l'ARV).
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Ofloxacine	Chélation gastrique, formation de complexes insolubles inabsorbables.	Diminution de la biodisponibilité de l'antibiotique (jusqu'à 90%), risque d'échec sur infections sévères (pyélonéphrite).	4 heures
Cyclines	Doxycycline (Tolexine®), Lymécycline	Chélation gastrique.	Sous-dosage de l'antibiotique, inefficacité sur l'acné ou l'infection.	2 heures minimum.
Hormones Thyroïdiennes	Lévothyroxine (Levothyrox®)	Adsorption du médicament sur le cation métallique.	Hypothyroïdie iatrogène, augmentation de la TSH.	2 à 4 heures.
Bisphosphonates	Alendronate, Risédronate	Complexation insoluble.	Inefficacité du traitement anti-ostéoporotique.	2 heures (au moins 30 min pour le médicament seul à jeun).

Tableau 2: Résumé des interactions médicamenteuses majeures avec les oligoéléments [56]

1.3 Contre-indications et précautions : Insuffisance rénale, grossesse.

Contrairement aux vitamines hydrosolubles, les métaux peuvent s'accumuler de manière toxique.

- **Insuffisance rénale** : Prudence extrême si la clairance est < 30 ml/min.
- **Maladies génétiques de surcharge** : Contre-indication formelle du Fer en cas d'hémochromatose, et du Cuivre en cas de maladie de Wilson.
- **Grossesse** : Le passage transplacentaire est libre. Si le fer est souvent requis, le zinc à haute dose ne doit être pris que sur avis médical.

1.4 Le dualisme réglementaire : Médicament vs complément alimentaire

Le pharmacien est confronté à une offre hybride où coexistent des statuts réglementaires différents pour la même molécule. Ce flou impose un devoir de conseil accumulé.

- Le statut médicament (ex : Rubozinc®, Tardyferon®) : Il offre la garantie de la teneur, de la stabilité et d'une efficacité prouvée par des essais cliniques (AMM). C'est le choix impératif pour une visée curative (acné inflammatoire, anémie ferriprive).
- Le statut complément alimentaire : Souvent moins bien contrôlé, il présente des risques de sous-dosage ou d'utilisation de sels à faible biodisponibilité (Oxyde).

Maintenant que nous avons vu comment éviter les dangers (interactions, effets indésirables), passons à la pratique au comptoir. Face à un patient souvent perdu devant le rayon des oligo-éléments (médicaments, compléments, ampoules...), le pharmacien ne doit pas se contenter de "donner une boîte". Il doit savoir laquelle choisir et pourquoi. Ce dernier chapitre fournit les clés concrètes pour analyser l'offre et proposer la solution la plus adaptée à chaque cas.

2. Conseil et analyse de l'offre à l'officine

Au-delà de la simple délivrance, le pharmacien assure une mission d'expert en produits de santé. Face à la coexistence de statuts réglementaires variés (médicaments, dispositifs médicaux et compléments alimentaires) il est impératif de maîtriser les critères de choix pour garantir la pertinence du conseil.

2.1 Rôle du pharmacien dans le conseil :

La demande spontanée d'un patient pour une supplémentation masque souvent un besoin clinique mal défini.

La démarche pharmaceutique débute exclusivement par une phase d'investigation, initiée par une question ouverte sur la finalité recherchée. Cette étape de triage permet de catégoriser la demande : une problématique dermatologique (acné, chute de cheveux) orientera vers le Zinc ou le Silicium, tandis qu'une plainte liée à la fatigue ou à l'immunité ciblera le couple Cuivre-Zinc.

Toutefois, le conseil officinal s'inscrit dans des limites précises. Le pharmacien doit identifier les signes de gravité imposant une orientation médicale. Dans le contexte de l'acné, la présence de lésions nodulo-kystiques, d'un risque cicatriciel majeur ou de signes d'hyperandrogénie exclut la prise en charge par le zinc seul. De même, face à une plaie présentant des signes d'infection locale ou une localisation à risque, l'automédication par topiques réparateurs est proscrite. Enfin, le principe de précaution prévaut chez la femme enceinte, pour laquelle toute supplémentation non prescrite doit être évitée.

2.2 Présentation et analyse des laboratoires :

Pour conseiller efficacement, le pharmacien doit décrypter une offre devenue complexe où cohabitent des produits aux statuts réglementaires très différents. L'analyse du marché permet de distinguer quatre grandes familles d'acteurs, comparées ici sous l'angle galénique et réglementaire.

1. Le médicament avec AMM

La première famille est celle du médicament, représentée par les laboratoires historiques comme Granions (*Rubozinc®*) ou Expanscience (*Effizinc®*). Leur statut réglementaire est leur force majeure : ils disposent d'une AMM, garantissant que chaque lot est strictement contrôlé et que l'efficacité a été prouvée par des essais cliniques. C'est spécifiquement ce statut qui est validé par les autorités de santé : les

recommandations de bonne pratique de la Société Française de Dermatologie (SFD) citent précisant les sels de zinc ayant une AMM comme seule alternative systémique validée aux antibiotiques pour l'acné inflammatoire de sévérité mineure à moyenne [44]. Cependant, ce cadre rigide induit une certaine « inertie galénique » : ces spécialités restent composées avec du Gluconate de Zinc simple, dont la tolérance digestive à jeun est parfois limitée

2. La micronutrition:

À l'opposé, le segment de la micronutrition (laboratoires NHCO Nutrition , PiLeJe , Aragan) opère sous le statut de complément alimentaire. Cette flexibilité réglementaire leur permet d'intégrer rapidement les innovations de la recherche fondamentale. Ces laboratoires délaissent les sels inorganiques pour privilégier exclusivement les formes Amino-chélatées (Bisglycinates) ou organiques (Picolines). L'objectif est purement pharmacocinétique : comme démontré par l'étude de Gandia, le bisglycinate offre une biodisponibilité supérieure de +43 % par rapport au gluconate et une neutralité électrique qui protège la muqueuse gastrique [51] . De plus, ces formules intègrent souvent des cofacteurs synergiques (Vitamine B6, B5) pour optimiser l'incorporation tissulaire, positionnant ces produits comme le choix de prédilection pour les patients à l'estomac sensible ou pour une supplémentation de confort (chute de cheveux, immunité).

3. L'oligothérapie catalytique :

L'oligothérapie (ampoules *Granions* , *Oligosol* ...) constitue une troisième voie. Son intérêt thérapeutique réside dans sa voie d'administration spécifique : la voie perlinguale . Le maintien du liquide sous la langue pendant 1 à 2 minutes permet un passage direct dans la circulation systémique via la muqueuse très vascularisée du plancher buccal, contournant ainsi le filtre hépatique (effet de premier passage) et les interactions digestives. C'est une option pertinente pour les patients dysphagiques ou polymédiqués, bien que la présence de conservateurs sulfites ou d'alcool dans certaines références puisse limiter leur utilisation chez les terrains atopiques.

4. La dermo-cosmétique

Enfin, les laboratoires dermatologiques thermiques (Avène , La Roche-Posay , Uriage) ont développé une expertise unique sur les topiques réparateurs (*Cicalfate+*, *Cicaplast*). Leur choix galénique est radicalement différent des formes orales : ils utilisent quasi-exclusivement les Sulfates de Cuivre et de Zinc à haute concentration. Ce choix est justifié par la nécessité d'une dissociation ionique rapide sur la peau pour obtenir un effet antibactérien « flash ». L'efficacité repose ici sur la pénétration massive des ions lorsque la barrière cutanée est rompue, validée par les données de perméabilité cutanée sur peau lésée [57] .

5. Analyse comparée de trois références majeures

Afin de matérialiser ces différences, nous avons analysé la composition de trois produits leaders du marché officinal.

A. L'approche Amino-chélatée : NHCO Nutrition® (Zinc)

Dans le segment de la micronutrition spécialisé, le produit *Zinc Amino-chélaté* du laboratoire NHCO Nutrition constitue un modèle représentatif de l'optimisation galénique moderne.

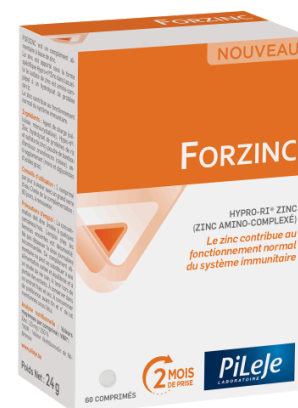
La formulation repose exclusivement sur l'utilisation du Bisglycinate de Zinc . Cette structure amino-chélatée, où le cation métallique est lié de manière covalente à deux molécules de glycine, confère une stabilité physico-chimique supérieure au complexe : elle protège le minéral des interactions inhibitrices dans la lumière intestinale, le rendant notamment moins vulnérable à la séquestration par les phytates alimentaires. Proposé en formule « mono-ingrédient », ce complément apporte une dose standardisée de 15 mg de zinc élément par gélule, correspondant à 150 % des Valeurs Nutritionnelles de Référence (VNR) [58] . L'intérêt thérapeutique majeur de cette référence réside dans son excellente tolérance digestive liée à la neutralité électrique du complexe. Elle constitue ainsi l'alternative de choix pour les patients présentant une sensibilité gastrique ou ayant manifesté une intolérance aux sels



classiques (gastralgies sous Rubozinc®), permettant de maintenir une observance optimale sur le long terme.

B. L'approche Végétale Complexée: Pileje® (Forzinc)

Dans le cadre d'une stratégie de vectorisation végétale, le laboratoire PiLeJe propose avec *Forzinc*® une technologie galénique brevetée nommée Hypro-ri®zinc [59] . Ce procédé se distingue des chélates de synthèse par l'amino-complexation du Sulfate de Zinc à un hydrolysate de protéines de riz. L'objectif pharmacotechnique est de masquer le caractère ionique irritant du sulfate en l'intégrant au sein d'une matrice protéique, mimant ainsi la forme de stockage naturel du zinc dans les céréales. Cette stratégie permet de concilier la haute teneur en zinc élément du sel inorganique avec une tolérance digestive optimisée, tout en facilitant son assimilation. Associé à la Vitamine B6, cofacteur essentiel, ce produit constitue une référence de choix pour le soutien immunitaire, particulièrement chez les patients privilégiant la naturalité des excipients.



C. L'approche Dermo-réparatrice : Avène (Cicalfate+)

Dans le registre topique, la crème *Cicalfate+* des Laboratoires Dermatologiques Avène illustre une stratégie diamétralement opposée à la supplémentation orale : la recherche de l'effet local immédiat sur la barrière cutanée altérée. Le choix galénique s'est porté sur l'association de Sulfates de Cuivre et de Zinc à haute concentration. Contrairement aux formes orales où l'on cherche souvent à stabiliser l'ion (chélation), l'objectif est ici de favoriser sa dissociation rapide au contact de l'exsudat de la plaie afin d'obtenir une saturation ionique de la zone lésionnelle. Cette libération massive de cations Zn^{2+} et Cu^{2+} exerce un effet bactériostatique puissant (effet « flash »), assainissant l'épiderme pour prévenir la surinfection bactérienne. La pertinence de cette approche est validée par les données



pharmacocinétiques de Holmes *et al.* , qui démontrent que la rupture de la barrière cutanée permet une pénétration des ions zinc multipliée par 48 par rapport à une peau saine, assurant l'efficacité profonde du topique. L'innovation majeure de cette formule réside dans le couplage de ce complexe minéral avec un actif postbiotique breveté, le C+-Restore™ [60] , issu de la microflore thermale (*Aquaphilus dolomiae*). Cette synergie crée un véritable « pansement actif » : tandis que les métaux contrôlent la charge microbienne, le postbiotique stimule la migration des kératinocytes, accélérant ainsi la régénération tissulaire.

6. D'autres spécialités à base d'oligo élément disponible en pharmacie

Oligoélément	Produit	Mécanisme et analyse	Preuve scientifique / étude
Zinc	Rubozinc 	Inhibiteur Enzymatique. Agit en profondeur en bloquant la 5-alpha-réductase, l'enzyme qui transforme la testostérone et excite la glande sébacée.	L'étude clinique de Dréno et al. (1989) démontre une réduction significative du score inflammatoire (papules/pustules) dès 2 mois de traitement à la dose de 30 mg/j. L'efficacité est jugée satisfaisante chez 75 % des patients, positionnant ce sel comme une alternative fiable aux antibiothérapies
	Serozinc Spray 	Action astringente et assainissante. Contrairement aux crèmes, le sulfate de zinc en solution aqueuse fait précipiter les protéines de surface, resserrer les pores et « asséchant » les imperfections sans effet occlusif	Étude Sharquie (2008) : Réduction significative du score de sévérité de l'acné par application locale de sulfate de zinc.

Silicium	Dissolvurol 	Architecte du derme. L'acide orthosilicique est la "nourriture" des fibroblastes. Il relance la synthèse naturelle de collagène et d'élastine.	Étude Barel (2005) [39] : Amélioration prouvée de la micro-rugosité (rides) et de l'élasticité cutanée vs placebo.
	Vernis Silicium 	Ciment protecteur. Le silicium comble physiquement les micro-fissures de la kératine pour durcir la surface.	Tests cosmétiques : augmentation de la résistance mécanique de la tablette unguéale.
Cuivre	Oligosol Cuivre 	Un taux de cuivre adéquat est indispensable pour que les macrophages préviennent l'infection d'une plaie.	Consensus sur le rôle du cuivre dans la synthèse de la lysyl-oxydase
Sélénium	Granions de Sélénium 	Contient du <i>Sélénite de Sodium</i> . Carburant indispensable de la <i>Glutathion Peroxydase</i> , l'enzyme qui "aspire" les radicaux libres dans le corps. Il aide aussi à détoxifier l'organisme des métaux lourds.	Étude SU.VI.MAX : Efficacité validée de la supplémentation en sélénium pour réduire le stress oxydatif systémique et protéger les cellules du vieillissement prématuré

	Eau Thermale 	Sa richesse en sélénium neutralise les radicaux libres générés par les UV directement sur la peau.	Étude Seguin : Protection démontrée des kératinocytes et réduction des "sunburn cells" (cellules brûlées) [54] .
Soufre	Granions de Soufre 	Détoxifiant hépatique. Aide le foie à éliminer les toxines, ce qui se reflète par un teint moins "brouillé" et moins de séborrhée.	Usage traditionnel : Reconnu pour améliorer les dermatoses récidivantes (eczéma, psoriasis).
	Hyséac Pâte SOS 	Contient de l'Huile de Schiste (naturellement riche en Soufre) associée à l'Argile Verte et au Zinc. Appliquée le soir localement, elle accélère la maturation du bouton pour le faire disparaître plus vite ("effet mûrissement").	Test d'usage sous contrôle dermatologique montrant une disparition rapide des imperfections localisées et une action apaisante immédiate (91% de satisfaction).
Manganèse	Oligosol Manganèse 	Modulateur de Terrain. Diminue l'hyper-réactivité du système immunitaire (moins de crises d'urticaire ou d'eczéma).	Oligothérapie : Traitement de fond de référence pour la diathèse "arthro-allergique".

	Cicaplast Baume B5+ 	Anti-Adhésion. Le complexe Manganèse-Zinc empêche les bactéries pathogènes de se fixer sur une peau irritée ou atopique.	Étude Proksch : Accélération de la régénération de la barrière cutanée grâce à l'association avec le Panthénol.
Lithium	Lithioderm 8% 	Antifongique Spécifique. Cible unique : la levure responsable de la Dermite Séborrhéique (rougeurs nez/sourcils).	Étude Dréno (2007) : Efficacité supérieure ou égale au kétoconazole sur la réduction des rougeurs et squames.

Tableau 3: Tableau montrant d'autres spécialités à base d'oligo élément disponible en pharmacie

2.3. Cas de comptoir et ordonnances types :

Cas 1 : Adolescent acnéique

Ce cas clinique illustre une situation quotidienne à l'officine : la prise en charge d'un patient adolescent, âgé de 17 ans, présentant une acné inflammatoire papulo-pustuleuse du visage et du dos.

Le patient se présente avec une ordonnance dermatologique associant une cycline par voie orale (Doxycycline 100 mg) et un sel de zinc (Gluconate de Zinc 15 mg), tout en sollicitant spontanément un conseil pour un gel nettoyant « décapant » pour sa peau grasse.

L'analyse pharmaceutique de cette prescription valide sa pertinence au regard des référentiels actuels. En effet, les fiches de bon usage du médicament de la HAS confirment que l'association d'une antibiothérapie orale et de sels de zinc est une

stratégie recommandée dans les formes inflammatoires étendues ou résistances aux traitements topiques seuls. Cette synergie vise à agir sur deux fronts : la charge bactérienne de *Cutibacterium acnes* via l'antibiotique, et l'inflammation folliculaire via le zinc.

Cependant, la consultation du Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM [56] a mis en évidence une « Précaution d'Emploi » majeure entre les cyclines et les sels de zinc. Le mécanisme décrit est une diminution de l'absorption digestive de la cycline par formation de complexes insolubles (chélation). Si cette interaction n'est pas gérée, la monographie du VIDAL [61] prévient d'un risque de sous-dosage de l'antibiotique, compromettant l'efficacité du traitement anti-infectieux. L'intervention du pharmacien est alors déterminante : elle consiste à structurer un plan de prise dissocié.

La Doxycycline doit être administrée impérativement le matin au milieu du petit-déjeuner pour prévenir les risques d'ulcérations œsophagiennes, un effet indésirable notoire souligné dans le RCP.

En parallèle, la prise du Zinc doit être décalée au soir, au moment du coucher. Ce schéma offre un double bénéfice validé par la pratique officinale : il respecte largement la fenêtre thérapeutique de deux heures requise par l'ANSM et améliore la tolérance gastrique du zinc. En effet, les données de pharmacovigilance rapportent fréquemment des gastralgies lors des prises à jeun le matin ; la prise nocturne permet de minimiser le ressenti de ces effets indésirables.

Enfin, le conseil doit s'étendre à la dermo-cosmétique pour corriger la demande initiale du patient. Les traitements prescrits induisant une xérose iatrogène, le rôle du pharmacien est de contre-indiquer les nettoyants détergents au profit de savons doux et d'une hydratation compensatrice, seule garantie de l'observance sur la durée.

Cas 2 : Femme ménopausée

Ce deuxième scénario aborde une demande fréquente au comptoir : le conseil « anti-âge » chez la femme ménopausée. Une patiente de 55 ans sollicite le pharmacien

face à une modification rapide de sa qualité de peau, qu'elle décrit comme « affinée », moins ferme, associée à une fragilité nouvelle des ongles qui se dédoublent. Bien qu'elle utilise déjà des soins cosmétiques, elle n'observe pas d'amélioration significative sur la tonicité cutanée.

L'analyse pharmaceutique doit relier ces symptômes cliniques à la physiopathologie de la ménopause. La chute des œstrogènes entraîne une diminution drastique de la synthèse des fibres de collagène (jusqu'à 30 % de perte dans les cinq premières années) et d'élastine par les fibroblastes, ainsi qu'une réduction de la production de glycosaminoglycanes (GAG) dans le derme. Le problème n'est donc pas superficiel, mais structurel, ce qui justifie l'insuffisance des soins topiques seuls et nécessite une approche systémique de redensification [62] .

Face à ce tableau clinique, la stratégie thérapeutique repose sur l'apport de Silicium , véritable « architecte » de la matrice extracellulaire, capable de stimuler l'hydroxylation du collagène. Pour concrétiser ce conseil au comptoir, le pharmacien peut orienter la patiente vers trois options galéniques distinctes selon le profil et les attentes.

Tout d'abord, pour une prise en charge globale « fermeté et structure », le complexe L-Amino Skin™ (Laboratoire NHCO Nutrition) constitue une référence de choix. Il associe du silicium végétal à des acides aminés précurseurs du cartilage (L-Proline, L-Hydroxyproline) et à de l'acide hyaluronique, offrant une synergie « Aminoscience » complète.

Deuxièmement, pour une patiente recherchant un niveau de preuve clinique maximal, l'orientation se fera vers le BioSil® (Laboratoire BioMinerals). Ce produit contient la forme brevetée ch-OSA (Acide orthosilicique stabilisé par la choline), dont l'efficacité sur la réduction des rides et la solidité des phanères a été validée par l'étude randomisée de Barel *et al.* (2005) [39] .

Enfin, pour une patiente préférant une forme liquide ou présentant des difficultés de déglutition, la solution de Silicium Organique Vitasil®, à base de Monométhylsilanetriol (MMST), offre une excellente biodisponibilité et une facilité de prise quotidienne.

Le conseil de délivrance doit insister sur la chronobiologie cutanée. Le renouvellement du collagène étant un processus lent, le pharmacien doit prévenir la patiente qu'une cure d'attaque de trois mois minimum est indispensable pour objectiver une redensification cutanée et un renforcement des ongles. En complément, l'association avec des acides gras essentiels (Huile d'Onagre ou de Bourrache) est pertinente pour restaurer le film hydrolipidique et pallier la sécheresse cutanée souvent associée à la ménopause.

Cas 3 : Plaie superficielle

Ce dernier cas pratique illustre le rôle central du pharmacien dans les soins de premier recours quotidien. Un parent se présente à l'officine avec son enfant de 5 ans qui a chuté à vélo, présentant une dermabrasion superficielle au niveau du genou. La plaie est propre, sans corps étranger, mais légèrement suintante.

L'analyse pharmaceutique doit, en premier lieu, écarter les critères de gravité nécessitant une orientation médicale : absence de perte de substance profonde, de dépression pulsatile, de souillure majeure (terre, rouille) et vérification du statut vaccinal antitétanique. Une fois ces précautions validées, l'objectif thérapeutique est double : prévenir la surinfection bactérienne (asepsie) et favoriser une cicatrisation esthétique rapide.

La stratégie thérapeutique repose sur l'utilisation de topiques réparateurs associés Cuivre et Zinc. Contrairement aux antiseptiques classiques (Chlorhexidine) qui peuvent être cytotoxiques pour les kératinocytes en migration, le complexe Cuivre-Zinc respecte l'équilibre cellulaire tout en créant un environnement bactériostatique défavorable à la prolifération de *Staphylococcus aureus*. Pour ce cas précis, le choix de la galénique est

déterminant et obéit à la règle dermatologique : « sur une lésion suintante, on assèche ; sur une lésion sèche, il faut hydrater ».

Le conseil de délivrance se sépare donc en deux temps. Dans la phase initiale exsudative (les 2-3 premiers jours), le pharmacien s'orientera vers une forme lotion ou spray (type Cicalfate+ Spray ou Cicaplast Spray). Ces formes contiennent des poudres absorbantes (silicates, oxyde de zinc) qui assainissent la plaie et limitent la macération. Dans un second temps, dès l'apparition de la croûte, le relais sera pris par la forme crème ou baume . Cette texture occlusive maintiendra un milieu humide favorable à la migration des fibroblastes et limitera le risque de cicatrice disgracieuse. Le protocole conseillé est une application biquotidienne après un nettoyage soigneux à l'eau et au savon.

2.4. Conseils hygiéno-diététiques : sources alimentaires à privilégier.

Le conseil officinal ne saurait être complet sans un volet nutritionnel. Toutefois, le pharmacien doit sensibiliser le patient à une notion pharmacologique fondamentale : l'apport brut ne garantit pas le statut nutritionnel. Il convient de distinguer la bioaccessibilité (la fraction du nutriment libérée de la matrice alimentaire lors de la digestion) de la biodisponibilité (la fraction qui atteint la circulation systémique). C'est souvent à cette étape que se joue l'efficacité de la recharge minérale.

Concernant le Zinc, nutriment clé de l'immunité, la biodisponibilité est le facteur limitant majeur. L'étude de Tokarczyk et Koch [63] confirme le « paradoxe végétarien » : bien que certaines légumineuses soient riches en zinc brut, la présence d'acide phytique séquestre le minéral, rendant sa bioaccessibilité quasi nulle. À l'inverse, les protéines animales agissent comme des promoteurs d'absorption : lors de la digestion, elles libèrent des acides aminés (histidine, cystéine) qui forment avec le zinc des complexes solubles naturels, facilitant son passage transmembranaire. Pour optimiser l'apport chez les patients ne consommant pas de produits animaux, le pharmacien doit conseiller des techniques de transformation alimentaire spécifiques : la fermentation (pain au levain),

le trempage prolongé des légumineuses et la germination activent les phytases endogènes, dégradant les phytates et libérant le zinc pour son absorption.

Pour le Sélénium, la stratégie repose sur la sélection d'aliments à haute densité nutritionnelle pour saturer les séléno-protéines. La Noix du Brésil constitue l'aliment de référence : la consommation régulière de deux noix par jour suffit généralement à optimiser l'activité de la glutathion peroxydase (GPx), offrant une biodisponibilité comparable à la sélénométhionine pharmaceutique.

Enfin, pour le Silicium, l'assimilation est corrélée à la solubilité. L'apport doit privilégier les eaux minérales riches en acide orthosilicique et les végétaux non raffinés (enveloppes de céréales), dont la matrice fibreuse nécessite une mastication soigneuse pour libérer le minéral [57] .

Pour clore ce travail, projetons-nous dans l'avenir. La dermatologie ne cesse d'évoluer pour repousser les limites de l'efficacité. Ce dernier chapitre explore les pistes prometteuses de demain qui pourraient bientôt transformer votre conseil.

3. Perspectives et innovations en dermatologie

Loin d'être un domaine figé, l'oligothérapie évolue de manière dynamique, portée par les innovations de la pharmacotechnie et une compréhension de plus en plus fine de la biologie cutanée. Si les sels traditionnels, tels que les sulfates et les gluconates, constituent encore aujourd'hui la base des traitements, les perspectives de recherche s'articulent désormais autour de trois piliers stratégiques pour optimiser la pharmacocinétique au niveau de la peau : l'utilisation de l'encapsulation nanométrique, une action ciblée sur la modulation de l'écosystème microbien et le développement de thérapies personnalisées.

3.1 Tendances émergentes et nouvelles galéniques

L'évolution de la pharmacotechnie dermatologique actuelle est caractérisée par une optimisation de la biodisponibilité locale et de la tolérance cutanée des oligoéléments. La barrière cornéenne, par sa fonction physiologique de protection, constitue un frein

majeur à la pénétration des actifs. Pour surmonter ces contraintes, les recherches contemporaines s'orientent vers des systèmes de vectorisation avancés, dont deux axes se distinguent par leur pertinence thérapeutique majeure.

1. Nanovecteurs lipidiques (SLN et NLC) : Optimisation de la biodisponibilité

Les nanovecteurs lipidiques, représentés par les Solid Lipid Nanoparticles (SLN) et les Nanostructured Lipid Carriers (NLC), constituent un pilier de l'innovation galénique [64]. Contrairement aux émulsions conventionnelles, ces systèmes présentent une structure cristalline ou semi-cristalline solide à température corporelle. Leur intérêt pharmacotechnique repose sur trois propriétés majeures :

- Protection des actifs : Ils offrent une barrière efficace contre la dégradation oxydative, préservant l'intégrité des oligoéléments sensibles (zinc, sélénium).
- Pénétration transdermique : Leur haute affinité pour les lipides du film hydrolipidique favorise une diffusion contrôlée et profonde des principes actifs à travers les couches de l'épiderme.
- Réduction de l'irritation : En limitant l'occlusion excessive, ces vecteurs maintiennent des concentrations efficaces au site d'action tout en minimisant les effets secondaires irritants, un avantage déterminant pour le traitement des peaux pathologiques.

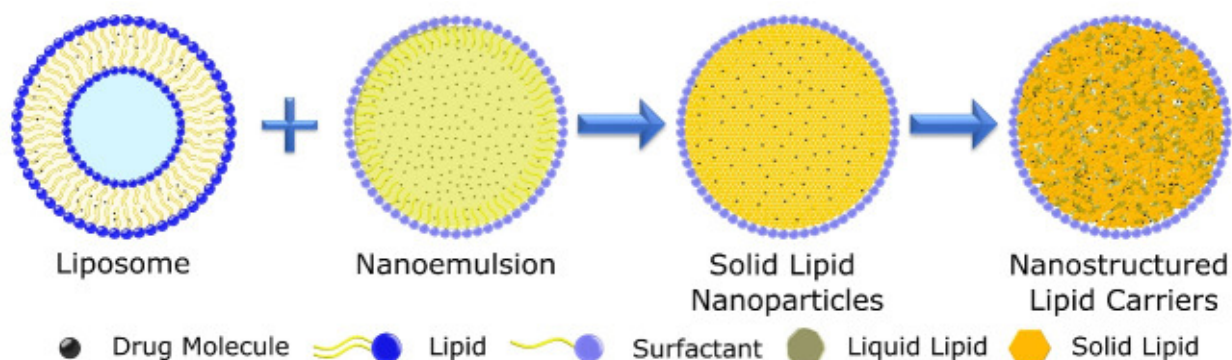


Figure 20: Évolution des nanovecteurs à base de lipides [65]

2. Systèmes de libération stimuli-répondants : La thérapie de précision

Le second axe majeur d'innovation est celui de la vectorisation "intelligente" ou stimuli-répondante [66]. Ces systèmes proposent une délivrance ciblée, activable uniquement en présence de signaux biologiques spécifiques (variations de pH, activité enzymatique accrue, ou potentiel redox local).

- Thérapie de précision : Dans des pathologies comme l'acné inflammatoire, où le microenvironnement cutané est caractérisé par une dysbiose et une modification du pH, ces vecteurs déclenchent la libération des oligoéléments actifs (zinc, cuivre) exclusivement au sein des zones inflammatoires.
- Réduction de l'exposition systémique : Cette approche permet de maximiser l'efficacité thérapeutique locale tout en réduisant l'exposition des tissus sains environnants, optimisant ainsi le rapport bénéfice/risque].

3.2 Oligoéléments et microbiome cutané :

La dermatologie change de stratégie : on passe d'une approche « antibiotique » classique à une gestion plus écologique de la flore cutanée. L'interaction entre les métaux et le microbiome est au cœur des recherches actuelles, marquant le passage d'une stratégie d'éradication massive à une stratégie de modulation fine.

1. Influence des métaux sur la flore commensale (Modulation de *P. acnes*)

Concernant l'influence des métaux sur la flore commensale, le rôle du Zinc dans l'acné a longtemps été réduit à son activité bactériostatique directe. Cependant, les données les plus récentes (2024) nuancent cette vision. Il est désormais établi que le Zinc agit comme un modulateur de l'homéostasie cutanée. Plutôt que de détruire massivement *P.acnes* (ce qui créerait un vide écologique propice aux résistances), le zinc modifie son environnement et son métabolisme. Il réduit l'expression des facteurs de virulence, tels que les lipases et les porphyrines, et apaise la réponse inflammatoire de l'hôte, préservant ainsi la biodiversité du microbiome contrairement aux antibiotiques topiques [67] .

2. Innovation systémique : Les biotiques enrichis

Parallèlement, une voie d'innovation majeure réside dans la convergence entre oligothérapie et biotechnologie : le développement de biotiques enrichis. Le concept consiste à utiliser des bactéries bénéfiques comme vecteurs de minéraux. Une étude publiée en 2025 a validé cette approche avec des souches de *Bifidobacterium longum* cultivées dans un milieu enrichi en Zinc. Ces bactéries accumulent le minéral et le

délivrent sous une forme hautement bioactive. Les résultats montrent que ce complexe « Zinc-Bactérie » est plus efficace que le sulfate de zinc seul pour réduire les lésions inflammatoires et moduler les cytokines (IL-17A, TNF- α), ouvrant la voie à une nouvelle génération de topiques : l'oligothérapie biotique [68] .

3. Innovation topique : Les post biotiques enrichis

Enfin, cette approche s'étend aux postbiotiques enrichis, où des souches probiotiques (telles que *Vitreoscilla filiformis* ou *Aquaphilus dolomiae*) sont cultivées dans un milieu enrichi en oligo-éléments (Sélénium, Strontium, Zinc). Les bactéries métabolisent ces minéraux et les intègrent dans leurs structures. Une étude comparative a démontré que cet extrait bactérien "enrichi" active de manière supérieure les défenses antimicrobiennes endogènes de la peau (les peptides antimicrobiens) par rapport à la bactérie cultivée dans un milieu standard. L'oligo-élément n'est plus ici un simple additif, mais un co-facteur biologique qui potentialise l'activité du post biotique [69] .

3.3 Approches intégratives et médecine personnalisée :

L'évolution de la pratique officinale s'oriente désormais vers une personnalisation accrue des traitements, délaissant l'approche standardisée pour viser une médecine de précision. L'enjeu majeur de cette transition réside dans la capacité à évaluer objectivement le statut micronutritionnel du patient avant toute supplémentation.

Actuellement, le dosage sanguin (zincémie, cuprémie) demeure la référence médicale, mais il présente des biais majeurs pour la dermatologie. Comme le souligne la revue de Roohani *et al.*, le zinc plasmatique est soumis à une régulation homéostatique stricte : le corps maintient un taux sanguin stable aux dépens des réserves tissulaires (peau, os). Ainsi, une zincémie normale peut masquer une carence tissulaire profonde, rendant le diagnostic biologique peu sensible pour les affections cutanées chroniques [55] .

Pour pallier ces limites, des technologies émergentes non invasives, telles que la spectrophotométrie par Oligoscan (basée sur la fluorescence ou l'absorbance),

proposent de mesurer la concentration en oligo-éléments directement au niveau du derme palmaire. Bien que ces outils séduisent par leur rapidité et leur approche "tissulaire" (reflet du stockage à long terme plutôt que de la circulation immédiate), leur place reste pour l'instant celle d'un outil d'orientation en médecine intégrative. Ils marquent néanmoins une tendance lourde : le passage d'une supplémentation probabiliste à une supplémentation guidée, permettant de corriger des déficits infra-cliniques avant l'apparition des symptômes dermatologiques.

IV. CONCLUSION

Au terme de ce travail de recherche consacré aux oligoéléments en dermatologie, il apparaît clairement que ces micronutriments, bien que présents à l'état de traces dans l'organisme, exercent une influence macroscopique déterminante sur la santé de la peau. Loin d'être de simples adjuvants empiriques hérités d'une médecine traditionnelle, le Zinc, le Cuivre, le Sélénium et le Silicium se révèlent être, à la lumière de la biologie moléculaire moderne, de véritables vecteurs de l'homéostasie cutanée.

Notre analyse a permis de démontrer que leur efficacité repose sur des mécanismes pharmacologiques précis : l'inhibition de la 5-alpha-réductase et la modulation de l'axe NF- κ B/A20 pour le Zinc dans l'acné ; l'induction de la Lysyl Oxydase et du VEGF pour le couple Cuivre-Zinc dans la cicatrisation ; ou encore la saturation des sélénoprotéines (GPx) pour la protection antioxydante. La peau n'est pas seulement une barrière physique, c'est un tissu métabolisme actif dont l'homéostasie s'effondre en l'absence de ces catalyseurs métalliques.

Cependant, cette thèse a également mis en lumière le défi majeur de l'oligothérapie : la biodisponibilité. Nous avons établi que la nature du sel est aussi critique que la dose administrée. La transition des formes inorganiques (Oxydes, Sulfates) vers des formes organiques permettant de concilier efficacité tissulaire et tolérance digestive.

Pour le pharmacien d'officine, l'enjeu est double. D'une part, il doit être le garant de la sécurité . À l'heure où la frontière entre médicament et complément alimentaire

s'estompe, le pharmacien doit impérativement maîtriser les nouveautés en termes de toxicologies et les interactions médicamenteuses majeures (chélation des cyclines et quinolones), qui restent des causes fréquentes d'échec thérapeutique. Par ailleurs, le pharmacien se doit d'être un conseiller expert. Sa valeur ajoutée repose sur son aptitude à s'orienter dans un catalogue de soins particulièrement vaste ; elle réside notamment dans sa faculté à choisir la forme galénique la mieux adaptée au profil de chaque patient pour traiter une acné inflammatoire avec un médicament AMM, ou accompagner une fragilité phanérienne avec un bisglycinate.

En perspective, l'avenir de l'oligothérapie dermatologique semble se dessiner à travers la convergence avec l'étude du microbiome. Les travaux récents sur les post biotiques enrichis en métaux ou la modulation de l'axe Zinc/IL-17A ouvrent la voie à une dermatologie intégrative plus fine, où l'oligoélément ne sert plus seulement à combler une carence, mais à piloter l'écosystème cutané.

Ainsi, loin d'être une thérapeutique du passé, l'utilisation raisonnée des oligoéléments constitue, pour le pharmacien, un levier d'action puissant, scientifique et indispensable à la prise en charge globale des pathologies cutanées.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Wolfgang M. Zinc Biochemistry: From a Single Zinc Enzyme to a Key Element of Life. ResearchGate. 2025. doi:10.3945/an.112.003038
2. Rayman MP. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones*. 2020;19:9-14. doi:10.1007/s42000-019-00125-5
3. Pulsipher KJ, Szeto MD, Rundle CW, Presley CL, Laughter MR, Dellavalle RP. Global Burden of Skin Disease Representation in the Literature: Bibliometric Analysis. *JMIR Dermatol*. 2021;4:e29282. doi:10.2196/29282 PubMed PMID: 37632830; PubMed Central PMCID: PMC10334954.
4. Zaki F. Papyri and Sarcophagi: A Tour of Dermatology in Ancient Egypt.
5. Wisniak J. Gabriel Bertrand. *Rev CENIC Cienc Biológicas*. 2014;45:230-45.
6. Claire P. Oligo-éléments : excès, carences et conseil officinal.
7. Moynahan EJ. Letter: Acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited human zinc-deficiency disorder. *Lancet Lond Engl*. 1974;2:399-400. doi:10.1016/s0140-6736(74)91772-3 PubMed PMID: 4136854.
8. Wegmüller R, Tay F, Zeder C, Brnić M, Hurrell RF. Zinc Absorption by Young Adults from Supplemental Zinc Citrate Is Comparable with That from Zinc Gluconate and Higher than from Zinc Oxide¹²³. *J Nutr*. 2014;144:132-6. doi:10.3945/jn.113.181487 PubMed PMID: 24259556; PubMed Central PMCID: PMC3901420.
9. Ann Dermatol Venereol. Structure peau. 2005 [Internet]. 26. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/media/pdf/formation-en-dpc/formation/3-structuredelapeau.pdf>
10. Aliouat EM. DERMATO-COSMÉTOLOGIE La peau : anatomie et physiologie [Cours]. Cours présenté à: Cours. 13 sept 2024; Faculté de pharmacie , Lille.
11. Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, Tymińska A. Skin melanocytes: biology and development. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol*. 2013;30:30-41. doi:10.5114/pdia.2013.33376 PubMed PMID: 24278043; PubMed Central PMCID: PMC3834696.
12. Bin BH, Bhin J, Takaishi M, Toyoshima K ei, Kawamata S, Ito K, et al. Requirement of zinc transporter ZIP10 for epidermal development: Implication of the ZIP10–p63 axis in epithelial homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114:12243-8. doi:10.1073/pnas.1710726114 PubMed PMID: 29078349; PubMed Central PMCID: PMC5699059.

13. Michaëlsson G, Ljunghall K, Danielson BG. Zinc in epidermis and dermis in healthy subjects. *Acta Derm Venereol.* 1980;60:295-9. PubMed PMID: 6163273.
14. Feingold KR. Lamellar Bodies: The Key to Cutaneous Barrier Function. *J Invest Dermatol.* 2012;132:1951-3. doi:10.1038/jid.2012.177 PubMed PMID: 22797297.
15. Zoubair DA. Peau : Histologie et fonctions.
16. Guéniche A, Viac J, Lizard G, Charveron M, Schmitt D. Protective effect of zinc on keratinocyte activation markers induced by interferon or nickel. *Acta Derm Venereol.* 1995;75:19-23. doi:10.2340/00015555751923
17. Del Rio EA, Valenzano MC, DiGuilio KM, Rybakovsky E, Kjelstrom S, Montone G, et al. Orally Administered Zinc Gluconate Induces Tight Junctional Remodeling and Reduces Passive Transmucosal Permeability Across Human Intestine in a Patient-Based Study. *Int J Mol Sci.* 2025;26:8540. doi:10.3390/ijms26178540 PubMed PMID: 40943460; PubMed Central PMCID: PMC12429388.
18. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21:18-24. doi:10.1007/s40257-020-00531-1
19. Labourdette C. Qu'est-ce que le stress oxydatif? Laboratoire NHCO Nutrition [Internet]. 2025 [cité 13 janv 2026]. Disponible sur: <https://nhco-nutrition.com/journal/quest-ce-que-le-stress-oxydatif/>
20. Rayman MP. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Horm Athens Greece.* 2020;19:9-14. doi:10.1007/s42000-019-00125-5 PubMed PMID: 31388899; PubMed Central PMCID: PMC7033057.
21. Stamatiadis D, Bulteau-Portois MC, Mowszowicz I. Inhibition of 5 alpha-reductase activity in human skin by zinc and azelaic acid. *Br J Dermatol.* 1988;119:627-32. doi:10.1111/j.1365-2133.1988.tb03474.x PubMed PMID: 3207614.
22. Sugimoto Y, López-Solache I, Labrie F, Luu-The V a. n. Cations Inhibit Specifically Type I 5 α -Reductase Found in Human Skin. *J Invest Dermatol.* 1995;104:775-8. doi:10.1111/1523-1747.ep12606985
23. Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc Therapy in Dermatology: A Review. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:709152. doi:10.1155/2014/709152 PubMed PMID: 25120566; PubMed Central PMCID: PMC4120804.
24. Krężel A, Maret W. The biological inorganic chemistry of zinc ions. *Arch Biochem Biophys.* 2016;611:3-19. doi:10.1016/j.abb.2016.04.010 PubMed PMID: 27117234; PubMed Central PMCID: PMC5120989.

25. Prasad AS. Zinc in Human Health: Effect of Zinc on Immune Cells. *Mol Med.* 2008;14:353-7. doi:10.2119/2008-00033.Prasad PubMed PMID: 18385818; PubMed Central PMCID: PMC2277319.
26. (PDF) Effect of zinc gluconate on propionibacterium acnes resistance to erythromycin in patients with inflammatory acne: In vitro and in vivo study. ResearchGate [Internet]. 2025 [cité 31 mars 2026]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/7833871_Effect_of_zinc_gluconate_on_propionibacterium_acnes_resistance_to_erythromycin_in_patients_with_inflammatory_acne_In_vitro_and_in_vivo_study
27. Dreno B, Trossaert M, Boiteau HL, Litoux P. Zinc salts effects on granulocyte zinc concentration and chemotaxis in acne patients. *Acta Derm Venereol.* 1992;72:250-2. doi:10.2340/0001555572250252
28. Torres A, Rego L, Martins MS, Ferreira MS, Cruz MT, Sousa E, et al. How to Promote Skin Repair? In-Depth Look at Pharmaceutical and Cosmetic Strategies. *Pharmaceuticals.* 2023;16:573. doi:10.3390/ph16040573
29. Lin PH, Sermersheim M, Li H, Lee PHU, Steinberg SM, Ma J. Zinc in Wound Healing Modulation. *Nutrients.* 2018;10:16. doi:10.3390/nu10010016
30. Tenaud, Sainte-Marie, Jumbou, Litoux, Dréno. In vitro modulation of keratinocyte wound healing integrins by zinc, copper and manganese. *Br J Dermatol.* 1999;140:26-34. doi:10.1046/j.1365-2133.1999.02603.x
31. Sen CK, Khanna S, Venojarvi M, Trikha P, Ellison EC, Hunt TK, et al. Copper-induced vascular endothelial growth factor expression and wound healing. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 2002;282:H1821-7. doi:10.1152/ajpheart.01015.2001
32. Borkow G. Using Copper to Improve the Well-Being of the Skin. *Curr Chem Biol.* 2014;8:89-102. doi:10.2174/2212796809666150227223857 PubMed PMID: 26361585; PubMed Central PMCID: PMC4556990.
33. Zhang Y, Wei X, Xu Y, Xia W, Zheng C, Zhang H, et al. Zinc sulfate gel reshapes the wound microenvironment to promote full-thickness wound healing in mice. *Regen Ther.* 2025;28:582-90. doi:10.1016/j.reth.2025.01.022 PubMed PMID: 40034541; PubMed Central PMCID: PMC11872640.
34. El-Sayed H, Morad MY, Sonbol H, Hammam OA, Abd El-Hameed RM, Ellethy RA, et al. Myco-Synthesized Selenium Nanoparticles as Wound Healing and Antibacterial Agent: An In Vitro and In Vivo Investigation. *Microorganisms.* 2023;11:2341. doi:10.3390/microorganisms11092341 PubMed PMID: 37764185; PubMed Central PMCID: PMC10536823.

35. Barel A, Calomme M, Timchenko A, De Paepe K, Demeester N, Rogiers V, et al. Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on skin, nails and hair in women with photodamaged skin. *Arch Dermatol Res.* 2005;297:147-53. doi:10.1007/s00403-005-0584-6 PubMed PMID: 16205932.
36. JUGDAOHSINGH R. SILICON AND BONE HEALTH. *J Nutr Health Aging.* 2007;11:99-110. PubMed PMID: 17435952; PubMed Central PMCID: PMC2658806.
37. Kürý S, Bézieau S, Moisan JP. Bases moléculaires de l'acrodermatite entéropathique. *médecine/sciences.* 2004;20:1070-2. doi:10.1051/medsci/200420121070
38. Ogawa Y, Kinoshita M, Shimada S, Kawamura T. Zinc and Skin Disorders. *Nutrients.* 2018;10. doi:10.3390/nu10020199
39. Barel A, Calomme M, Timchenko A, Paepe KDe, Demeester N, Rogiers V, et al. Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on skin, nails and hair in women with photodamaged skin. *Arch Dermatol Res.* 2005;297:147-53. doi:10.1007/s00403-005-0584-6
40. Treiber N, Maity P, Singh K, Ferchiu F, Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. The role of manganese superoxide dismutase in skin aging. *Dermatoendocrinol.* 2012;4:232-5. doi:10.4161/derm.21819 PubMed PMID: 23467724; PubMed Central PMCID: PMC3583882.
41. Overview on Tolerable Upper Intake Levels as derived by the Scientific Committee on Food (SCF) and the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) [Internet]. [cité 5 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2024-05/ul-summary-report.pdf>
42. Willis MS, Monaghan SA, Miller ML, McKenna RW, Perkins WD, Levinson BS, et al. Zinc-Induced Copper Deficiency: A Report of Three Cases Initially Recognized on Bone Marrow Examination. *Am J Clin Pathol.* 2005;123:125-31. doi:10.1309/V6GVYW2QTYD5C5PJ
43. MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P, Hutchinson R, Wolkin A, Martin C, et al. Acute Selenium Toxicity Associated With a Dietary Supplement. *Arch Intern Med.* 2010;170:256-61. doi:10.1001/archinternmed.2009.495 PubMed PMID: 20142570; PubMed Central PMCID: PMC3225252.
44. Maladie de Wilson [Internet]. [cité 6 janv 2026]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_wilson_texte_8nov21.pdf
45. Orphanet. Connaissances sur les maladies rares et les médicaments orphelins [Internet]. [cité 6 janv 2026]. Argyrie. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/60014>

46. Le Cleach L, Lebrun-Vignes B, Bachelot A, Beer F, Berger P, Brugère S, et al. Prise en charge de l'acné. Traitement de l'acné par voie locale et générale. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2015;142:692-700. doi:10.1016/j.annder.2015.09.004
47. Dreno B, Foulc P, Reynaud A, Moyse D, Habert H, Richet H. Effect of zinc gluconate on propionibacterium acnes resistance to erythromycin in patients with inflammatory acne: In vitro and in vivo study. *Eur J Dermatol EJD*. 2005;15:152-5.
48. ANSM. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT [Internet]. [cité 7 janv 2026]. Résumé des Caractéristiques du Produit - RUBOZINC. Disponible sur: <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0412010.htm>
49. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr*. 2022;41:1357-424. doi:10.1016/j.clnu.2022.02.015
50. HAS. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 8 janv 2026]. Acné : quand et comment la traiter ? Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2574402/fr/acne-quand-et-comment-la-traiter
51. Gandia P, Bour D, Maurette JM, Donazzolo Y, Duchène P, Béjot M, et al. A bioavailability study comparing two oral formulations containing zinc (Zn bis-glycinate vs. Zn gluconate) after a single administration to twelve healthy female volunteers. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Vitam- Ernährungsforschung J Int Vitaminol Nutr*. 2007;77:243-8. doi:10.1024/0300-9831.77.4.243 PubMed PMID: 18271278.
52. European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. Safety assessment of nanomaterials in cosmetics: 2nd revision. [Internet]. LU: Publications Office; 2024 [cité 1 avr 2026]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/5491> doi:10.2875/5491
53. Lansdown ABG. Le zinc dans la cicatrisation des plaies. *Lancet*. 1996 Mar 16;347(9003):706-7 [Internet]. [cité 21 nov 2025]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(96\)90072-0.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(96)90072-0.pdf)
54. Reeder NL, Kaplan J, Xu J, Youngquist RS, Wallace J, Hu P, et al. Zinc Pyrithione Inhibits Yeast Growth through Copper Influx and Inactivation of Iron-Sulfur Proteins[▽]. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:5753-60. doi:10.1128/AAC.00724-11 PubMed PMID: 21947398; PubMed Central PMCID: PMC3232817.
55. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2013;18:144-57. PubMed PMID: 23914218; PubMed Central PMCID: PMC3724376.
56. ANSM. ANSM [Internet]. [cité 8 janv 2026]. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Disponible sur:

<https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamente-uses-1>

57. Kluger N, Lain E, Frasson N, Doat G, Stennevin A, Bianchi P. The Multifaceted Properties of Copper and Zinc in Skin Healing. *Dermatol Ther.* 2025;16:143-54. doi:10.1007/s13555-025-01575-z PubMed PMID: 41205051; PubMed Central PMCID: PMC12873029.
58. NHCO. Zinc NHCO site officiel : bisglycinate, amino-chélaté. Laboratoire NHCO Nutrition [Internet]. [cité 8 janv 2026]. Disponible sur: <https://nhco-nutrition.com/produit/zinc/>
59. PiLeJe. ForzincForzinc - Descriptif, conditions d'utilisation, ingrédients - Produits PiLeJe [Internet]. [cité 8 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.pileje.be/fr/produit/forzinc>
60. print PF digital finger. [C+-Restore]TM | Eau thermale d'Avène [Internet]. [cité 8 janv 2026]. Disponible sur: https://www.eau-thermale-avene.be/nl_be/bestanddeel/c-restore
61. VIDAL. VIDAL [Internet]. [cité 8 janv 2026]. Doxycycline : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/doxycycline-1316.html>
62. Rzepecki AK, Murase JE, Juran R, Fabi SG, McLellan BN. Estrogen-deficient skin: The role of topical therapy. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5:85-90. doi:10.1016/j.ijwd.2019.01.001 PubMed PMID: 30997378; PubMed Central PMCID: PMC6451761.
63. Tokarczyk J, Koch W. Dietary Zn—Recent Advances in Studies on Its Bioaccessibility and Bioavailability. *Molecules.* 2025;30:2742. doi:10.3390/molecules30132742
64. Pardeike J, Hommoss A, Müller RH. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *Int J Pharm.* 2009;366:170-84. doi:10.1016/j.ijpharm.2008.10.003
65. Khan S, Sharma A, Jain V. An Overview of Nanostructured Lipid Carriers and its Application in Drug Delivery through Different Routes. *Adv Pharm Bull.* 2023;13:446-60. doi:10.34172/apb.2023.056 PubMed PMID: 37646052; PubMed Central PMCID: PMC10460807.
66. Abdoh A, Imran M, Al-Smadi K, Kaur H, Ali M, Kumeria T, et al. Stimuli-responsive smart nanocarriers for skin drug delivery. *Int J Pharm.* 2026;691:126534. doi:10.1016/j.ijpharm.2025.126534

67. Dessinioti C, Katsambas A. The Microbiome and Acne: Perspectives for Treatment. *Dermatol Ther.* 2024;14:31-44. doi:10.1007/s13555-023-01079-8 PubMed PMID: 38183614; PubMed Central PMCID: PMC10828138.
68. Gu X, Wang B, Zhang T, Zhang Q, Mao B, Tang X, et al. Zinc-Enriched *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* CCFM1195 Alleviates *Cutibacterium acnes*-Induced Skin Lesions in Mice by Mitigating Inflammatory Responses and Oxidative Stress. *Nutrients.* 2025;17:1803. doi:10.3390/nu17111803 PubMed PMID: 40507073; PubMed Central PMCID: PMC12157163.
69. Mahe YF, Perez MJ, Tacheau C, Fanchon C, Martin R, Rousset F, et al. A new *Vitreoscilla filiformis* extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:191-6. doi:10.2147/CCID.S47324 PubMed PMID: 24039440; PubMed Central PMCID: PMC3770492.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2026 / 2027

Nom : AZDAD

Prénom : Mustapha

Titre de la thèse : Les bénéfices des oligoéléments sur la peau : mécanismes biologiques, biodisponibilité et applications thérapeutiques.

Mots-clés :

Oligoéléments, peau, zinc, cuivre, sélénium, silicium, manganèse, homéostasie, inflammation, carence, toxicité, biodisponibilité, formes galéniques, sels chélatés, interactions médicamenteuses, conseil officinal, nanovecteurs, microbiome cutané,

Résumé :

La peau est un organe métabolique actif dont l'équilibre dépend de plusieurs oligoéléments, notamment le zinc, le cuivre, le sélénium, le silicium et le manganèse. Leur intérêt thérapeutique est souvent mal connu à l'officine. Cette thèse bibliographique examine leurs bénéfices cutanés en s'appuyant sur les mécanismes biologiques : régulation de la séborrhée et de l'inflammation, renforcement de la barrière cutanée, synthèse et solidité du collagène, cicatrisation, protection contre le stress oxydatif. Elle rappelle que leur action suit une courbe en cloche, avec des risques de carence comme de toxicité. Elle présente ensuite les applications thérapeutiques et leurs schémas posologiques, en montrant que la forme galénique et la biodisponibilité déterminent l'efficacité autant que la dose. Enfin, elle étudie le rôle du pharmacien d'officine : prévention des interactions médicamenteuses par chélation, conseil adapté à chaque patient et regard critique sur une offre partagée entre médicaments, compléments alimentaires et dermo-cosmétique. Les perspectives ouvrent sur les vecteurs galéniques innovants, le microbiome cutané et la supplémentation personnalisée.

Membres du jury :

Président : Pr KARROUT Youness

Assesseur: Pr TAGZIRT Madjid

Membres extérieurs : Dr DAMACHE Nessim ; Dr FALLAHI Sofiane