

# Les vitamines

---

---

**Collège des Enseignants de Nutrition**

**Date de création du document    2010-2011**

## Table des matières

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
<b>I Définition et nomenclature .....</b>	<b>4</b>
<b>II Généralités.....</b>	<b>5</b>
<b>III Métabolisme des vitamines .....</b>	<b>7</b>
<b>III.1 Absorption .....</b>	<b>7</b>
<b>III.2 Formes actives .....</b>	<b>9</b>
<b>III.3 Distribution, stockage, élimination.....</b>	<b>10</b>
<b>IV Rôle physiologique des vitamines .....</b>	<b>12</b>
<b>IV.1 Fonction coenzymatique .....</b>	<b>12</b>
<b>IV.2 Transport de protons et d'électrons .....</b>	<b>16</b>
<b>IV.3 Stabilisation des membranes.....</b>	<b>16</b>
<b>IV.4 Fonctions de type hormonal .....</b>	<b>18</b>
<b>V Physiopathologie .....</b>	<b>18</b>
<b>V.1 Histoire naturelle d'une vitamino-déficience.....</b>	<b>18</b>
<b>V.2 Mécanismes.....</b>	<b>19</b>
<b>V.2.1 Réduction de l'apport.....</b>	<b>19</b>
<b>V.2.2 Malabsorption.....</b>	<b>21</b>
<b>V.2.3 Autres mécanismes .....</b>	<b>21</b>
<b>V.3 Relations entre une vitamine et les autres composants de l'alimentation : exemples de la niacine et de la biotine.....</b>	<b>22</b>
<b>V.4 Vitamine et flore microbienne : exemple de la vitamine K .....</b>	<b>23</b>
<b>VI Caractéristiques de quelques vitamines .....</b>	<b>24</b>
<b>VI.1 Thiamine (vitamine B1) : une fonction coenzymatique à un secteur clef du métabolisme énergétique .....</b>	<b>24</b>
<b>VI.2 Cobalamine (vitamine B12) : un métabolisme particulièrement complexe.....</b>	<b>24</b>
<b>VI.3 Rétinol (vitamine A) : des fonctions multiples à différents niveaux de la cellule..</b>	<b>27</b>
<b>VII Annexes .....</b>	<b>28</b>

**Bibliographie ..... 28**

## INTRODUCTION

---

Les vitamines sont des substances organiques, sans valeur énergétique propre, qui sont nécessaires à l'organisme et que l'homme ne peut synthétiser en quantité suffisante. Elles doivent être fournies par l'alimentation. Treize substances répondent à cette définition. Il s'agit d'un groupe de molécules chimiquement très hétérogènes. Ce sont des substances de faible poids moléculaire.

Certaines d'entre elles ont des structures proches de celles d'autres composés organiques : sucres pour la vitamine C, hormones stéroïdes pour la vitamine D, porphyrines pour la vitamine B12.

## I DEFINITION ET NOMENCLATURE

---

Étymologiquement, « amines nécessaires à la vie », les vitamines ont en fait des structures variées et ne sont pas toutes des amines. Contrairement aux nutriments habituels utilisés pour la production d'énergie ou incorporés au cours de la synthèse des constituants de l'organisme (glucides, acides aminés ou acides gras essentiels), les besoins quotidiens en vitamines ne sont que de quelques fractions de microgramme à quelques milligrammes. Ceci est dû au fait que la plupart agissent comme des coenzymes ou des cofacteurs au cours des réactions enzymatiques. À la différence des oligo-éléments, ce sont des substances organiques. Les vitamines doivent être apportées en faible quantité dans l'alimentation. Quelques vitamines font exception car il existe pour elles d'autres sources pouvant remplacer les apports alimentaires : exposition de la peau aux ultra-violets solaires pour la vitamine D, synthèse à partir du tryptophane pour la niacine, synthèse par la flore microbienne digestive pour la vitamine K.

La nomenclature peut, au début, prêter à confusion car, à côté des dénominations chimiques des molécules, des notations abrégées sous forme de lettre sont également utilisées. De même les unités sont parfois exprimées en unités internationales. La nomenclature utilisée est indiquée dans le *tableau I*.

**Tableau I**

<i>Molécule</i>	<i>Abréviation</i>	<i>Unité usuelle</i>
VITAMINES HYDROSOLUBLES		
Thiamine	Vitamine B1	mg
Riboflavine	Vitamine B2	mg
Acide pantothénique	Vitamine B5*	mg
Pyridoxine	Vitamine B6	mg
Niacine	Vitamine PP ou B3*	mg
Acide folique	Vitamine B 9	µg
Cobalamine	Vitamine B12	µg
Acide ascorbique	Vitamine C	mg
Biotine	Vitamine H ou B8	µg
VITAMINES LIPOSOLUBLES		
Rétinol	Vitamine A	unité internationale 1 UI = 0,3 µg
Calciférol	Vitamine D	unité internationale 1 UI = 0,025 µg
Tocophérol	Vitamine E	unité internationale 1 UI = 1 mg acétate dl alpha-tocophérol
Phytoménadione Phylloquinone	Vitamine K1	µg

\* Attention, dénomination à éviter car aux USA vitamine B3 = acide pantothénique.

Il est habituel de regrouper les vitamines selon leur solubilité et d'opposer les vitamines liposolubles aux vitamines hydrosolubles. Cette classification correspond à des propriétés différentes. Schématiquement les vitamines liposolubles sont absorbées en même temps que les graisses et seront stockées. Par contre, à l'exception de la vitamine B12, les vitamines hydrosolubles ne sont pas stockées de manière prolongée et les apports excédentaires sont excrétés dans les urines.

## **II GENERALITES**

---

→ **Comment ont été reconnues les diverses vitamines ? Comment ont été analysées leurs fonctions ?**

La première étape a consisté à identifier des carences cliniques chez l'homme (scorbut, béribéri) ou chez l'animal et à montrer que ces signes de carence pouvaient être prévenus ou supprimés par l'administration d'une substance organique. Il s'agissait donc d'étudier des « **vitamino-déficiences** ». Certains signes cliniques de vitamino-déficiences ont été mieux identifiés chez l'homme du fait de l'apparition des techniques d'alimentation artificielle

(parentérale exclusive prolongée) qui ont permis de préciser les besoins. Alors que les déficiences spontanées étaient rares et associaient souvent des carences multiples, des omissions isolées d'une vitamine dans un mélange nutritif artificiel utilisé au long cours ont permis de préciser les conséquences d'une vitamino-déficience pure et les apports nécessaires.

L'étude de certaines maladies métaboliques a également permis de bien mieux connaître les fonctions de certaines vitamines : il s'agit des « **vitamino-dépendances** ». Sous alimentation normale, il existe des anomalies cliniques ou biologiques qui disparaissent grâce à un apport très important d'une vitamine. Ceci peut être dû à une anomalie de l'enzyme, par exemple diminution de l'affinité pour le coenzyme dérivé de la vitamine, ou à d'autres anomalies telles qu'une modification de la biodisponibilité ou du métabolisme de la vitamine.

Avoir besoin d'une vitamine correspond à l'équivalent d'une maladie métabolique : l'organisme n'est pas capable de synthétiser une substance qui devient essentielle et limitante. Toutes les espèces n'ont pas forcément besoin des mêmes vitamines. La possibilité de synthèse a pu être perdue ou acquise plus ou moins tôt au cours de l'évolution. Ainsi, la possibilité de synthèse de la vitamine B12 en utilisant le cobalt est limitée aux bactéries. Par contre la possibilité de synthèse de la vitamine C (acide ascorbique) à partir du glucose semble n'avoir été perdue que beaucoup plus tard, chez les primates et le cochon d'Inde : le rat ne pourrait donc pas être utilisé pour étudier l'effet d'une carence. L'utilisation de souches microbiennes dépourvues de la possibilité de synthèse de certaines vitamines et dépendant donc d'elles pour leur croissance est le principe sur lequel reposent les méthodes bactériologiques de dosage des vitamines.

Les principales fonctions des vitamines et les conséquences cliniques d'une carence sont très schématiquement rappelées dans le *tableau II*.

**Tableau II : Principales fonctions des vitamines – Conséquences cliniques d'une carence**

<i>Molécule</i>	<i>Fonctions (exemples) / Conséquence clinique d'une carence</i>
Thiamine	céto-acides déshydrogénases (ex. pyruvate déshydrogénase) sous forme de thiamine pyrophosphate <i>Béri-Béri, encéphalopathie alcoolique (Gayet-Wernicke)</i>
Riboflavine	oxydo-réductions (mitochondrie) catabolisme sous forme de FMN et de FAD <i>Lésions muqueuses et cutanées (lèvres, bouche, langue...).</i>
Acide pantothénique	métabolisme acétyl et autres acyl sous forme de coenzyme A <i>Anomalies neurologiques, paresthésies (?)</i>
Pyridoxine	métabolisme des acides aminés (décarboxylation, transamination) <i>Anomalies cutanées, crises convulsives</i>
Niacine	oxydo-réduction (NAD, NADP) <i>Pellagre (dermatite photosensible, troubles neurologiques)</i>
Acide folique	métabolisme groupements méthyl, synthèse des acides nucléiques (avec vit. B12) <i>Anémie mégaloblastique</i>
Cobalamine	métabolisme groupements méthyl synthèse acides nucléiques (avec ac. folique) <i>Anémie mégaloblastique</i>
Acide ascorbique	réactions d'oxydo-réduction, hydroxylation <i>Scorbut, Maladie de Barlow (nourrisson)</i>
Biotine	carboxylases biotine-dépendantes <i>Dermatite, alopécie</i>
Rétinol	synthèse de la rhodopsine (vision), multiplication et division cellulaire <i>Xérophtalmie (carence majeure), diminution adaptation à la vision nocturne</i>
Calciférol	métabolisme phosphocalcique sous forme 1,25(OH) <sub>2</sub> vitamine D (calcitriol) <i>Rachitisme, ostéomalacie</i>
Tocophérol	anti-oxydant <i>Anémie hémolytique du prématuré, neuropathie avec ataxie (malabsorption majeure)</i>
Phytoménadione Phylloquinone	carboxylation post-traductionnelle des protéines (facteurs de coagulation) <i>Maladie hémorragique du nouveau-né</i>

### III METABOLISME DES VITAMINES

#### III.1 ABSORPTION

Les sites d'absorption des vitamines sont précisés dans le *tableau III*. Comme la plupart des nutriments, beaucoup de vitamines hydrosolubles sont surtout absorbées au niveau de

l'intestin proximal. Certaines vitamines ont un site d'absorption unique (vitamine B12 : iléon terminal) ce qui a des conséquences cliniques importantes.

**Tableau III : Absorption digestive des vitamines : quel site ou quelle fonction pour quelle vitamine ?**

Estomac	vitamine B12
Foie Stockage Sécrétion biliaire	vitamine B12 vitamines liposolubles
Pancréas exocrine	vitamine B12 vitamines liposolubles
Intestin grêle  Jéjunum Iléon terminal	vitamines liposolubles (absorption, resynthèse)  acide folique vitamine B12 absorption des acides biliaires (pool nécessaire à l'absorption des vitamines liposolubles)
Flore microbienne présente	synthèse de la vitamine K et de la biotine
Système lymphatique Fonctionnel	vitamines liposolubles

Les mécanismes d'absorption sont de connaissance beaucoup plus récente, les progrès en ce domaine étant largement liés au progrès des méthodes d'études. En effet, en accord avec le caractère limité des besoins quotidiens, beaucoup de systèmes de transports actifs ont une très grande affinité (micromole ou moins) mais une capacité maxima de transport limitée. Il faut donc travailler à des concentrations faibles et utiliser des méthodes sensibles (utilisation d'isotopes radioactifs). Comme un système de diffusion passive coexiste souvent avec le système de transport actif, en cas d'étude à concentration trop élevée (par exemple  $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$  M), le système de transport actif est saturé et masqué par une diffusion largement prépondérante. En cas d'étude *in vitro*, la possibilité d'accumulation intra-entérocytaire contre un gradient de concentration n'est plus visible. Ces mécanismes de transport sont résumés dans le *tableau IV*. Ce tableau illustre également l'importance du métabolisme intraluminal et entérocytaire de ces vitamines. Ceci n'a pas qu'un intérêt théorique : la digestion et l'absorption des vitamines peut mettre en jeu des étapes successives spécifiques et limitantes ; une perturbation peut entraîner une malabsorption et donc une carence.



**Tableau IV : Absorption digestive des vitamines : étapes spécifiques au niveau de l'intestin**

<i>Vitamine</i>	<i>Transport spécifique</i>	<i>Métabolisme</i>
Ac. ascorbique	Actif couplé au sodium	
Thiamine	Actif faible capacité	Hydrolyse de thiamine-phosphate
Niacine	Actif couplé au sodium	Hydrolyse des nucléotides avant absorption
Pyridoxine	Diffusion passive (forme libre)	Phosphorylation intracellulaire (accumulation des formes phosphorylées)
Biotine	Actif couplé au sodium	Biotine libérée de biocytine par biotinidase (pancréas, intestin)
Ac. folique	Actif couplé au H <sup>+</sup>	Hydrolyse des formes conjuguées (ptéroyl-polyglutamate)
Ac. folique + lait	Absorption avec protéine de liaison	Hydrolase (bordure en brosse intestinale)
Cobalamine	Actif liaison avec facteur intrinsèque préalable	Liaison avec transcobalamine II avant sortie
Pyridoxine		Phosphorylation avant sortie
Vitamine A rétinol Béta-carotène		Réestérification après absorption clivage en rétinol (carotène dioxygénase)

L'absorption des vitamines liposolubles est très liée à celle des lipides dont elle suit les différentes étapes (hydrolyse intraluminaire sous l'action de la lipase pancréatique après émulsification par les sels biliaires, absorption, réestérification, incorporation dans les lipoprotéines, excrétion dans la lymphe sous forme de chylomicron). Leur absorption sera diminuée en cas de malabsorption des lipides et sensible aux modifications des lipides ingérés (par exemple l'utilisation de triglycérides à chaîne moyenne dont l'absorption préférentielle vers le sang portal est préservée en cas d'anomalie de la digestion va augmenter l'absorption des vitamines liposolubles et l'orienter également vers le sang portal et le foie). L'absorption intestinale de la vitamine E est moins efficace que celle des autres vitamines liposolubles (moins de la moitié est absorbée). Ceci explique qu'en cas de malabsorption sévère des lipides, la carence en vitamine E peut être au premier plan. Ceci explique aussi, dans ce cas, la nécessité de complémentation systématique.

### **III.2 FORMES ACTIVES**

Les formes actives sont représentées dans le *tableau V*. Schématiquement les vitamines subissent souvent une transformation avant de remplir les fonctions de coenzyme (phosphorylation, liaison à l'enzyme...). Les vitamines anti-oxydantes (vitamines C et E) sont actives sous leur forme naturelle.

**Tableau V : Vitamines : formes actives**

<i>Molécule</i>	<i>Formes actives</i>
Thiamine	Thiamine diphosphate (Thiamine pyrophosphate, PP)
Riboflavine	Flavine Mononucléotide (FMN) Flavine Adénine Dinucléotide (FAD)
Acide pantothénique	Coenzyme A Acyl-Carrier Protein (ACP)
Pyridoxine	Phosphate de pyridoxal
Niacine	Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD <sup>+</sup> ) NAD Phosphate (NADP <sup>+</sup> )
Acide folique	Tétrahydrofolate
Cobalamine	Méthylcobalamine Déoxyadénosylcobalamine
Acide ascorbique	Acide ascorbique
Biotine	Enzyme à carboxybiotine
Rétinol	Rétinol (régulation expression génique) Rétinal (rhodopsine) Acide rétinoïque (glycosylation)
Calciférol	1,25-dihydroxycholécalférol 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>
Tocophérol	D-alpha-tocophérol + autres dérivés
Phytoménadione Phylloquinone	Hydroquinone (vitamine K réduite)

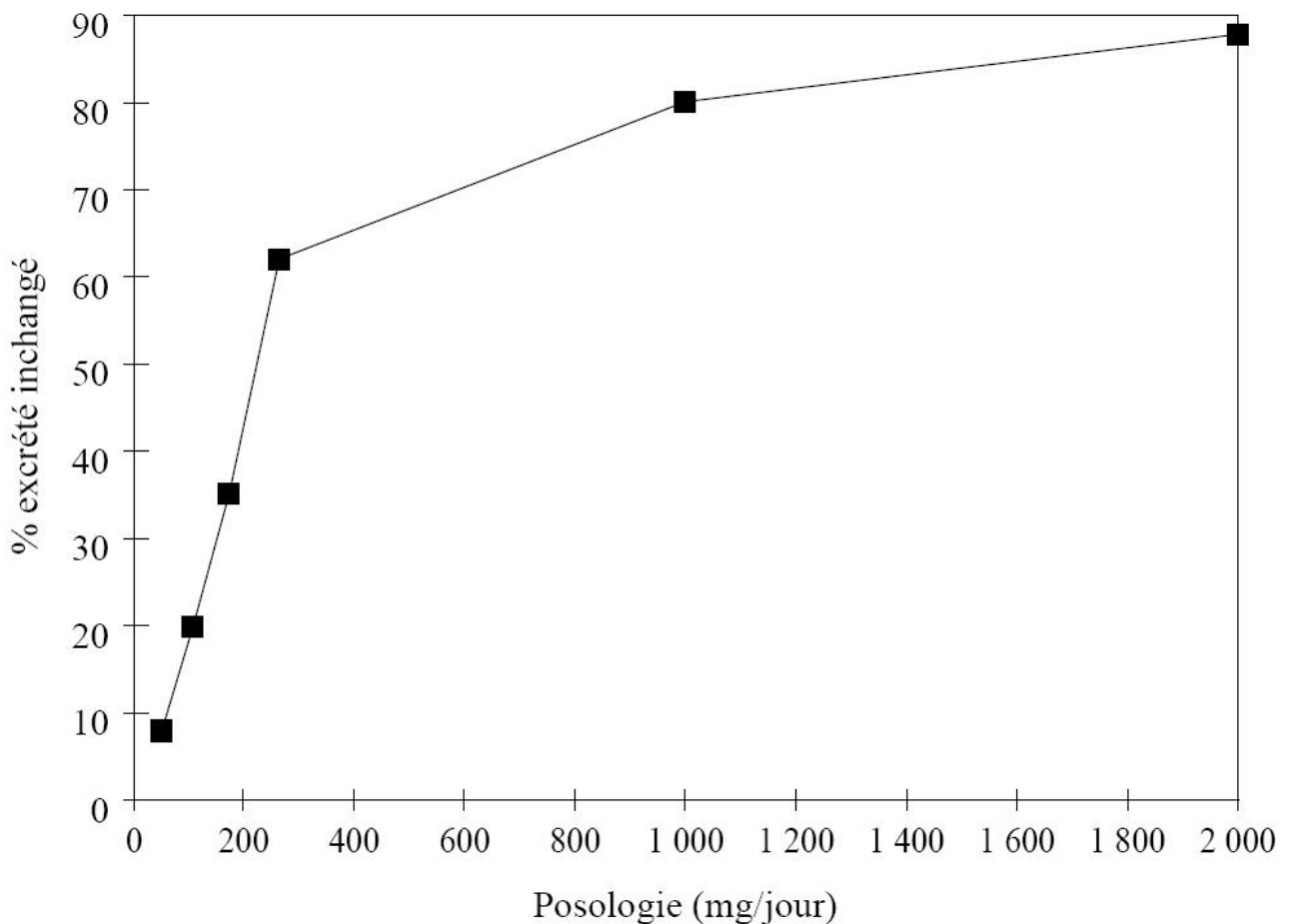
### III.3 DISTRIBUTION, STOCKAGE, ELIMINATION

Le *tableau VI* résume les données concernant la distribution et le stockage des vitamines. Schématiquement ces caractéristiques varient entre deux extrêmes : certaines vitamines hydrosolubles (vitamine C, thiamine) ne peuvent pas être stockées. Un apport régulier est indispensable. La vitamine C est absorbée au niveau du jéjunum par un mécanisme de transport actif, couplé au sodium, similaire à celui décrit pour le glucose mais distinct de celui-ci. Ce mécanisme est saturable. Il est apparu chez les espèces qui ne peuvent synthétiser la vitamine C. Il existe également un système de réabsorption active au niveau du tubule rénal, système lui aussi saturable. L'élimination se fait surtout sous forme d'ascorbate et d'oxalate. Néanmoins comme la formation d'oxalate est très limitée, l'ingestion de fortes doses de vitamine C entraîne surtout une augmentation de son excrétion sous forme inchangée (*figure 1*). Dans certains tissus comme les glandes surrénales, la concentration d'acide ascorbique est supérieure à celle du plasma.

**Tableau VI : Vitamines : distribution, stockage**

<i>Molécule</i>	<i>Distribution</i>
Thiamine	Phosphorylée : 3/4 (globules rouges et leucocytes +++) Libre : 1/4 (plasma, concentration faible) Organes : forme phosphorylée Pas de stockage
Riboflavine	Liée aux protéines plasmatiques (FMN) intracellulaire (érythrocytes > plasma, tissus ; surtout sous forme de FAD) Demi-vie intracellulaire longue en cas de carence d'apport, déplétion difficile à réaliser chez l'homme
Acide pantothénique	Coenzyme A intratissulaire (muscle, cœur, foie, taux bien conservés grâce à un système d'accumulation intracellulaire active)
Pyridoxine	Phosphate de pyridoxal (foie, muscle ; demi-vie longue)
Niacine	NAD et NADP dans les cellules sanguines et tissus (foie) Synthèse à partir du tryptophane+++ (tryptophane dioxygénase, 60 mg Trp → 1 mg Niacine)
Acide folique	CH <sub>3</sub> -Tétrahydrofolate, lié aux protéines plasmatiques, érythrocytes > plasma Stockage hépatique (formes non méthylées) mais cycle entéro-hépatique majeur+++
Cobalamine	PLASMA : après absorption liaison à transcobalamine II (TC II, t <sup>1/2</sup> =1,5 h) ; 90 % liée à TCI, t <sup>1/2</sup> = 7-10 j) ; TCIII (t <sup>1/2</sup> = 5 mn) permet retour vers le foie, stocks hépatiques suffisants pour plusieurs mois+++ , cycle entérohépatique
Acide ascorbique	Plasma : libre+++ et liée à l'albumine, concentration dans les leucocytes, pas de stockage
Biotine	Plasma : libre et liée Tissus : enzyme à carboxybiotine
Rétinol	Rétinol lié à Retinol Binding Protein Stockage hépatique (rétinyl-palmitate) dans gouttelettes lipidiques
Calciférol	Plasma : 25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (t <sup>1/2</sup> 3 semaines)
Tocophérol	Lipoprotéines plasmatiques membranes cellulaires (t <sup>1/2</sup> varie de quelques jours à 3 mois selon les tissus)
Phytoménadione Phylloquinone	Liaison aux lipoprotéines plasmatiques (VLDL), cycle entéro-hépatique+++

**Figure 1 : Relation entre l'élimination urinaire de vitamine C et la dose ingérée, effet de doses élevées**



*Relation entre l'élimination urinaire de vitamine C et la dose ingérée, effet de doses élevées (d'après Kallner A, Hartman D, Hornig et al. Am J Clin Nutr 1979 ; 32 : 530-9)*

L'autre extrême est représenté par des vitamines telles que la vitamine B12, que l'organisme peut stocker de manière importante. Il faudra des mois de carence d'apport (régime végétalien strict) pour épuiser les réserves.

**Alors que les excès de vitamines hydrosolubles sont souvent éliminées par voie urinaire, ce n'est pas le cas des vitamines liposolubles, en particulier de la vitamine A qui est stockée, ce qui contribue à la toxicité potentielle de doses excessives.**

## **IV RÔLE PHYSIOLOGIQUE DES VITAMINES**

### **IV.1 FONCTION COENZYMATIQUE**

De nombreux enzymes nécessitent une autre molécule de faible poids moléculaire : un coenzyme. L'holoenzyme, qui possède l'activité complète résulte de l'association d'un

apoenzyme, protéique, et d'un coenzyme qui lui est lié. Si le coenzyme est lié par une liaison covalente, il sera dénommé « groupement prosthétique ». Un coenzyme peut jouer un rôle de cosubstrat : il subira exactement la réaction inverse de celle que subit le substrat (réactions d'oxydoréduction : NAD, transamination : phosphate de pyridoxal).

L'étude du mécanisme de la décarboxylation du pyruvate permet de bien illustrer les fonctions des vitamines et leur rôle en pathologie (*figure 2*).

**Figure 2 : Décarboxylation oxydative du pyruvate. Intervention des coenzymes dérivés des diverses vitamines au sein du complexe pyruvate-déshydrogénase**

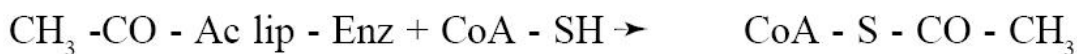
*Pyruvate-déshydrogénase*



*Pyruvate-déshydrogénase*



*Dihydrolipoyl transacétylase*



*Dihydrolipoyl transacétylase*

*Dihydrolipoyl déshydrogénase*



*Dihydrolipoyl déshydrogénase*

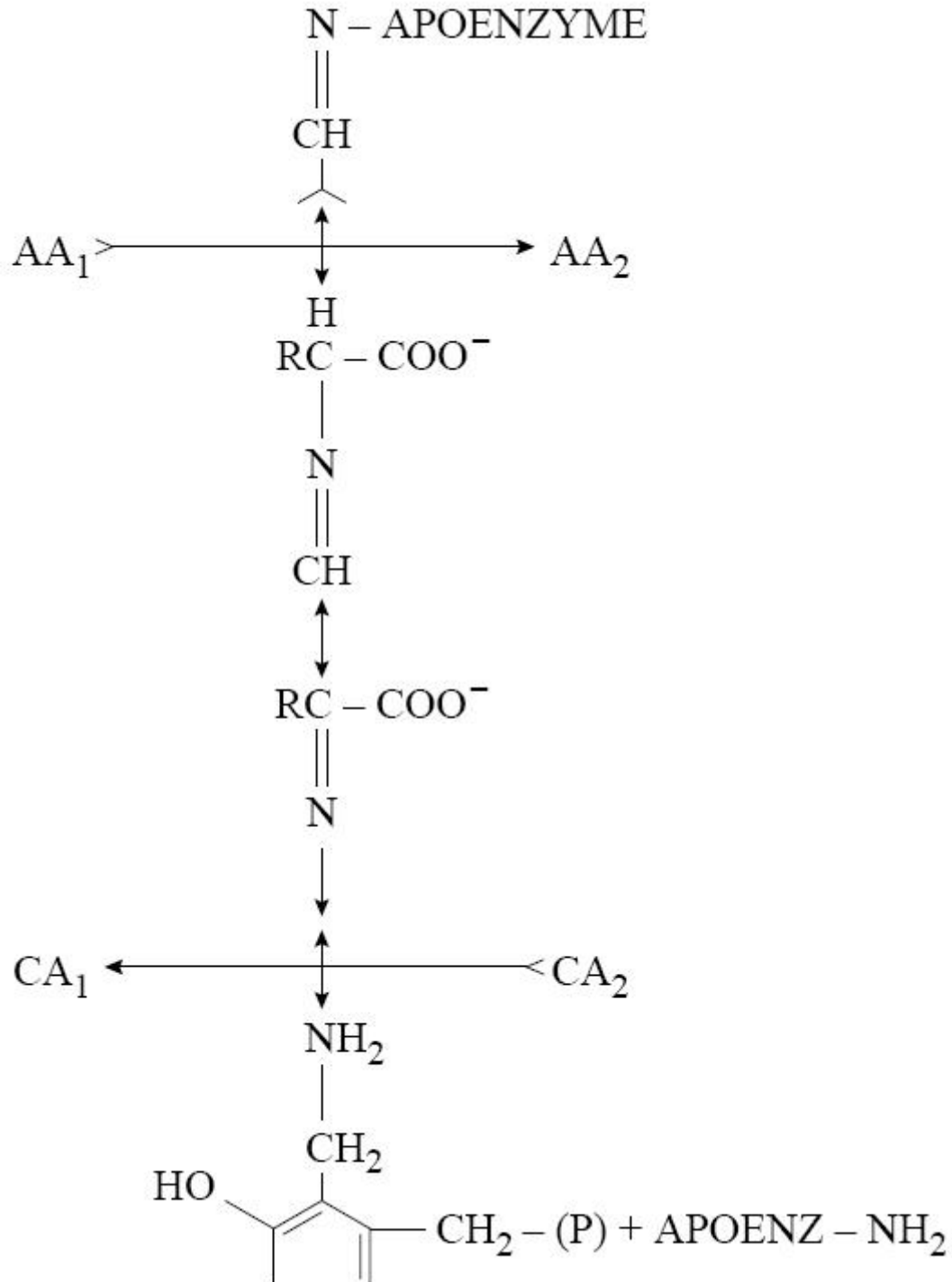


Le complexe enzymatique de la pyruvate-déshydrogénase catalyse la transformation du pyruvate,  $\text{CH}_3\text{-CO-COOH}$ , en acétyl-Coenzyme A. Cette enzyme localisée au niveau de la mitochondrie contrôle donc l'accès des métabolites du glucose au cycle de Krebs. En fait cette réaction met en jeu 3 enzymes successives et 5 coenzymes dont 4 sont, chez l'homme, des dérivés de vitamines : thiamine pyrophosphate (TPP dérivé de vitamine B1), flavine- adénine-dinucléotide (FAD, dérivé de la vitamine B2), coenzyme A (dérivé de l'acide pantothénique), nicotinamide dinucléotide (NAD, dérivé de la vitamine PP) et acide lipoïque qui, lui, n'est pas une vitamine.

Le NADP intervient dans le cycle des pentoses (génération de NADPH), dans la synthèse et l'élongation des acides gras (utilisation du NADPH).

La pyridoxine (vitamine B6) est un bon exemple de vitamine fonctionnant comme coenzyme. La forme active est le phosphate de pyridoxal synthétisé grâce à la pyridoxal-kinase présente dans la plupart des tissus. C'est le cofacteur des décarboxylases et des transaminases. Il doit être présent au voisinage immédiat des sites catalytiques des enzymes car la première étape de ces réactions est la création d'une base de Schiff entre sa fonction aldéhyde et le groupe alpha-aminé de l'acide aminé (*figure 3*) ; les trois autres liaisons du carbone pourront alors faire l'objet de transamination ou de décarboxylation. Il intervient également dans d'autres réactions (désaminases, aldolase...).

Figure 3 : Rôle du phosphate de pyridoxal au cours de la transamination d'un acide alpha-aminé



Rôle du phosphate de pyridoxal au cours de la transamination d'un acide alpha-aminé. L'acide aminé 1 (AA1) est transformé en céto-analogue 1, le céto-analogue 2 en acide aminé.

La vitamine K se présente sous deux formes : phylloquinone (vitamine K1) obtenue à partir des plantes et ménaquinone (vitamine K2) d'origine bactérienne. La ménadione (vitamine K3) est d'origine synthétique. Cette vitamine est indispensable au maintien de niveaux normaux de certains facteurs de coagulation : facteurs II, VII, IX et X (prothrombine, proconvertine, facteur anti-hémophilique B, facteur Stuart). Ces facteurs sont synthétisés

par le foie sous forme inactive. La transformation en dérivés actifs nécessite une étape post-translacionnelle : transformation des résidus glutamine en gamma-carboxyglutamate par une carboxylase dépendant de la vitamine K. Ces fonctions gamma-carboxyglutamate porteurs de deux carboxyles (charges négatives) sont très nombreuses au niveau de la prothrombine et expliquent son interaction avec l'ion  $Ca^{++}$ . D'autres protéines qui lient le calcium subissent la même réaction : l'ostéocalcine, synthétisée par les ostéoblastes, subit la même gamma-carboxylation.

## **IV.2 TRANSPORT DE PROTONS ET D'ELECTRONS**

L'acide ascorbique agit comme antioxydant. Il s'agit d'un agent réducteur qui, sous forme oxydée, est transformé en acide déhydro-ascorbique. L'acide ascorbique est un donneur d'équivalent réduit. L'acide déhydro-ascorbique ainsi formé peut servir de source de vitamine. Du fait de son potentiel d'oxydoréduction, l'acide ascorbique est capable de réduire l'oxygène moléculaire et les cytochromes a et c.

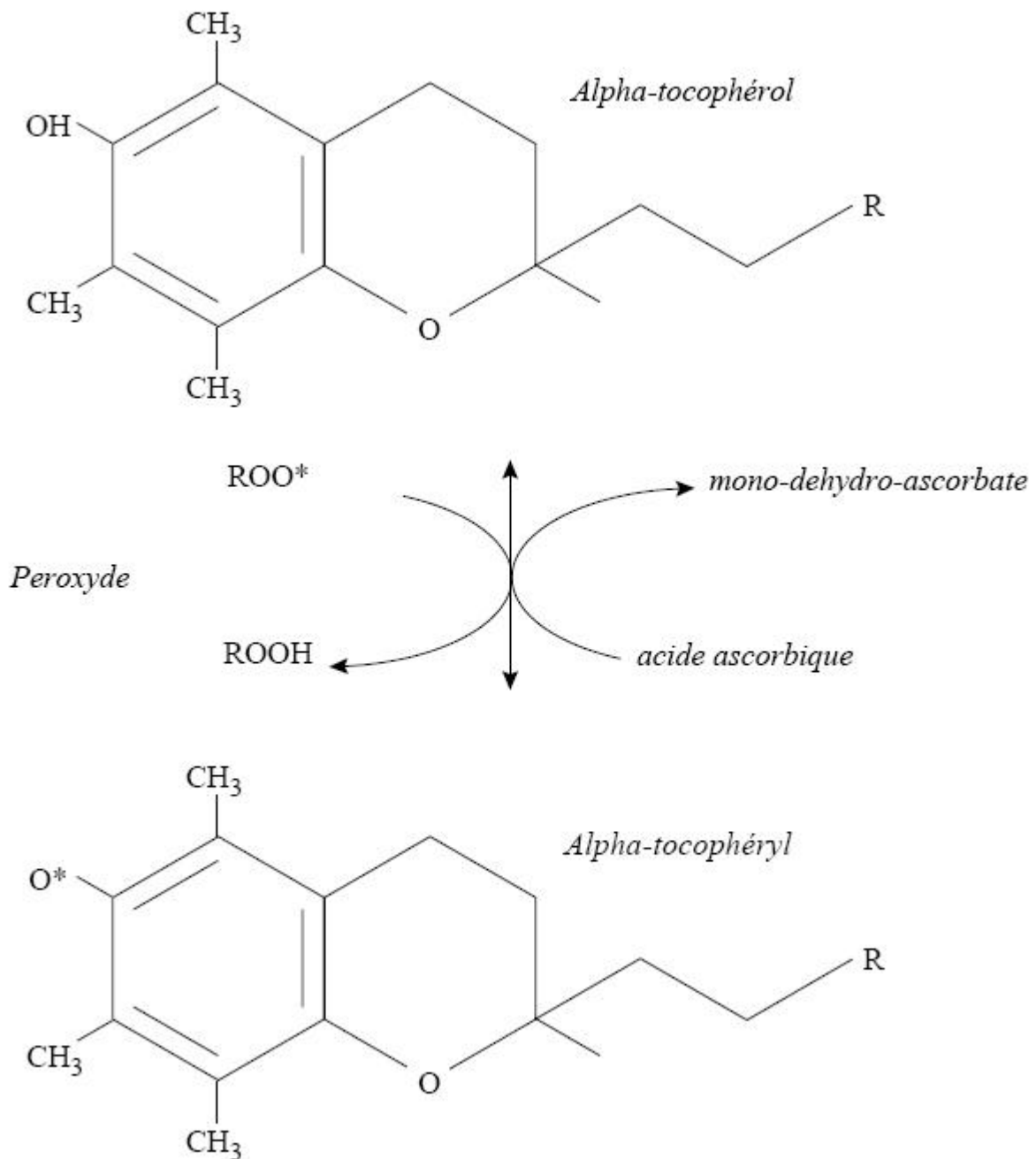
La vitamine C est nécessaire au cours de différentes réactions : hydroxylation de la proline (formation du collagène), dégradation de la tyrosine, synthèse de la noradrénaline (dopamine bêta-hydroxylase).

## **IV.3 STABILISATION DES MEMBRANES**

La vitamine E représente une exception car on ne lui connaît pas de fonction de coenzyme. Elle agit comme antioxydant liposoluble. Il existe de nombreux isomères de tocophérol possédant une chaîne latérale différente. Par ordre d'activité décroissante ce sont le D-alpha-tocophérol, le D-bêta-tocophérol, le D-gamma-tocophérol, le D-delta-tocophérol. Le standard (1 UI) correspond à 1 mg d'acétate de DL-alpha-tocophérol. Les tocophérols sont lipophiles et fonctionnent comme des antioxydants puissants, aussi bien dans les membranes cellulaires qu'au niveau des lipoprotéines plasmatiques. Le mécanisme de l'effet antioxydant, par réaction avec un ion peroxyde, est illustré dans la *figure 4*. Comme les réactions de peroxydation interviennent au niveau des doubles liaisons des acides gras, les besoins en vitamine E augmentent en cas d'ingestion de grandes quantités d'acides gras poly-insaturés.



Figure 4 : Réduction d'un radical peroxyde au sein d'un acide gras par l'alpha-tocophérol (vitamine E)



*Réduction d'un radical peroxyde au sein d'un acide gras par l'alpha-tocophérol (vitamine E). L'alpha-tocophéryl ainsi formé est réduit en alpha-tocophérol par oxydation de l'acide ascorbique (vitamine C).*

De même que la *figure 2* (pyruvate déshydrogénase), la *figure 4* montre que plusieurs vitamines contribuent souvent à la même voie métabolique ou fonction. Ainsi la vitamine E, le bêta-carotène et l'acide ascorbique sont tous les trois des antioxydants. Comme ils sont plus ou moins hydrophiles (la vitamine E est la molécule la plus lipophile des trois), ils agissent en synergie au niveau des divers composants de l'organisme. D'autres enzymes

nécessitants des oligo-éléments (sélénium, zinc) sont également mises en jeu au cours des réactions d'oxydoréduction.

#### IV.4 FONCTIONS DE TYPE HORMONAL

Vitamine D et vitamine A agissent selon un mécanisme similaire à celui des hormones stéroïdiennes : liaison à un récepteur cytosolique puis à un récepteur nucléaire, modification de la synthèse protéique. Ainsi la vitamine D est une prohormone. La vitamine D<sub>3</sub> subit une hydroxylation en position 25 au niveau des microsomes hépatiques pour former le 25(OH)D<sub>3</sub>, forme circulante principale. Une hydroxylation supplémentaire en 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, calcitriol, peut être effectuée au niveau des mitochondries du tubule rénal. Cette réaction est sous contrôle hormonal. Le calcitriol se lie au niveau de nombreux tissus à un récepteur de la même catégorie que les récepteurs stéroïdiens. Ce récepteur augmente la transcription de plusieurs protéines dont des protéines à forte affinité pour le calcium (Calcium Binding Proteins) au niveau de la peau, des os mais surtout de l'intestin. Il stimule l'absorption digestive du calcium.

## V PHYSIOPATHOLOGIE

---

### V.1 HISTOIRE NATURELLE D'UNE VITAMINO-DEFICIENCE

La constitution d'une carence passe par plusieurs étapes :

- diminution des réserves (diminution progressive du pool de l'organisme, il n'existe pas de signes cliniques ou biologiques) ;
- apparition de signes biologiques (par exemple diminution d'une activité enzymatique) ;
- apparition de manifestations cliniques ;
- apparition de lésions anatomo-cliniques irréversibles.

La durée de la phase infraclinique est variable et dépend largement des possibilités de stockage par rapport aux besoins quotidiens. Vitamine B<sub>12</sub> et vitamine A peuvent être stockées abondamment dans le foie, il faudra une carence d'apport prolongée (mois chez le nouveau-né, années chez l'adulte) pour épuiser ces réserves. Dans d'autres cas (vitamine C, thiamine), quelques semaines seront suffisantes.

Certaines carences produisent des tableaux cliniques assez spécifiques (*tableau II*) d'autres non (troubles cutanés communs aux vitamines du groupe B). Malgré leur rôle central dans le métabolisme cellulaire, des carences en certaines vitamines ne s'expriment

paradoxalement que par des signes non spécifiques et sans caractère majeur de gravité (par exemple : acide pantothénique).

La recherche de signes biologiques de carence en vitamine peut faire appel à deux types d'approche : mesurer directement le niveau de vitamines ou de métabolites dans un pool représentatif ou mesurer une fonction qui dépend d'une vitamine.

Par exemple l'acide folique et ses dérivés peuvent être mesurés dans le plasma et les érythrocytes, en effet une anémie mégalo-cytaire n'apparaîtra qu'à un stade de carence beaucoup plus avancé. Inversement, pour la vitamine B1 (thiamine) des mesures fonctionnelles effectuées *in vitro* et *in vivo* sont très sensibles. *In vivo*, il s'agira de la mesure des taux plasmatiques d'acide pyruvique et d'acide lactique (taux qui s'élèvent en cas d'apport de glucose, cf. *figure 2*). *In vitro*, il s'agit de la mesure de l'activité transcétolase sur sang entier ou érythrocytes. Il est possible de mesurer cette activité avec ou sans addition de thiamine pyrophosphate. En cas de déficience, l'addition de thiamine pyrophosphate exogène entraînera une augmentation importante de cette activité, de plus de 20 %. Ceci montre que le taux de vitamine est bien le facteur limitant.

## V.2 MECANISMES

### V.2.1 Réduction de l'apport

Les vitamines sont apportées par l'alimentation. En principe le besoin minimum obligatoire correspond au remplacement des pertes. Par exemple, en supposant que 85 % de l'acide ascorbique est absorbé et en mesurant un turn-over quotidien (mesures isotopiques) de l'ordre de 40 à 50 mg chez l'adulte, on aboutit à une recommandation de l'ordre de 60 mg par jour.

A côté de cette méthode factorielle (apports = pertes x coefficient d'absorption + marge de sécurité), une autre approche pour définir les besoins minimum s'appuie sur des données épidémiologiques. Ces apports conseillés doivent satisfaire les besoins de la très grande majorité (95 % soit + 2 DS par rapport aux besoins moyens qui conviendraient à 50 % de la population). Les méthodes épidémiologiques consistent à étudier, dans une population, les apports qui permettent de normaliser certains critères ou diminuer certaines pathologies. Les critères fonctionnels utilisés seront importants pour définir les besoins : 10 mg d'acide ascorbique permettent d'éviter l'apparition d'un scorbut alors que 60 mg par jour seront nécessaires pour obtenir chez 95 % de la population des taux plasmatiques supérieurs à 4 ou 6 mg/l selon les âges. Ce type de discussion sur les méthodes qui ont permis d'aboutir à des recommandations nutritionnelles adaptées à l'ensemble d'une population se retrouve pour de nombreux éléments. Lors d'une évaluation individuelle, un patient peut ingérer une quantité inférieure à ces recommandations destinées à couvrir la majorité d'une

population et ne présenter aucune déficience. Des recommandations ont été établies pour différents pays. Un exemple est indiqué dans le *tableau VII*.

**Tableau VII : Apports recommandés pour la population française**

<i>Molécule</i>	<i>Abréviation</i>	<i>Apports recommandés</i>
VITAMINES HYDROSOLUBLES		
Thiamine	Vitamine B1	1,3 mg
Riboflavine	Vitamine B2	1,5 mg
Acide pantothénique		10 mg
Pyridoxine	Vitamine B6	2 mg
Niacine	Vitamine PP	15 mg
Acide folique	Vitamine B 9	300 µg
Cobalamine	Vitamine B12	3 µg
Acide ascorbique	Vitamine C	80 mg
VITAMINES LIPOSOLUBLES		
Rétinol	Vitamine A	800 µg
Calciférol	Vitamine D	10 µg = 400 UI
Tocophérol	Vitamine E	18 UI = 12 mg dl alpha-tocophérol
Phytoménadione Phylloquinone	Vitamine K1	35 µg

Ces recommandations concernent l'ensemble d'une population, il existe donc une marge de sécurité importante ; pour un individu particulier des apports plus faibles peuvent être suffisants.

*Apports recommandés pour la population française (CNRS - CNERNA, 1992) : apports conseillés pour les femmes adultes (donné à titre d'exemple).*

Comme la notion de besoin minimum optimal pour une population dépend du critère utilisé pour estimer son statut, que les études épidémiologiques sont lourdes et longues et enfin qu'une population est faite de groupes hétérogènes, il existe de nombreuses discussions concernant l'intérêt potentiel ou non de certaines suppléments.

Les principales sources alimentaires sont rassemblées dans le *tableau VIII*. Il est généralement admis qu'une alimentation diversifiée apporte les vitamines nécessaires. Il peut ne plus en être de même en cas de traitement médicamenteux ou de maladie diminuant l'absorption ou augmentant les besoins. Certains pays comme les États-Unis supplémentent presque systématiquement les aliments courants (vitamines du groupe B pour les farines, vitamine D pour le lait), d'autres comme la France, autorisent dans certains cas, la restauration au niveau du taux présent dans l'aliment de départ, pour compenser les pertes liées à certains procédés technologiques tels que la stérilisation.

**Tableau VIII : Vitamines : distribution, stockage**

<i>Vitamine</i>	<i>Sources alimentaires</i>
Thiamine	Écorces de céréales, levures, viandes
Riboflavine	Plantes (légumes à feuilles vertes), viandes, abats, lait....
Acide pantothénique	Jaune d'œuf, plantes, viandes dont abats, levures...
Pyridoxine	Nombreux aliments
Niacine	Écorces de céréales, levures, viandes 60 mg de tryptophane → 1 mg niacine
Acide folique	Nombreux aliments (mais thermolabile) (levures, abats, légumes verts crus)
Cobalamine	Viandes (dont foie) produits fermentés
Acide ascorbique	Fruits, légumes, certains abats
Biotine	Nombreux aliments
Rétinol	Vitamine A : beurre et produits de substitution (enrichis), foie, poissons Béta-carotène : carottes, légumes verts, fruits
Calciférol	Huiles de poissons (UV → synthèse cutanée +++)
Tocophérol	Huiles végétales
Phytoménadione Phylloquinone	Légumes verts (choux, épinards) (bactéries du tube digestif +++)

Il est évident que la possibilité de survenues de carence d'apport dépend des paramètres suivants : abondance de la vitamine dans des aliments très variés, capacité de synthèse bactérienne ou à partir d'autres sources, importance du stockage par rapport aux besoins quotidiens.

### **V.2.2 Malabsorption**

Les carences en vitamines sont souvent les conséquences de malabsorptions digestives. Ceci a deux conséquences : en cas de déficience vitaminique (anémie macrocytaire, diminution des facteurs de la coagulation limitée aux facteurs vitamine K-dépendants...) il faudra rechercher une anomalie digestive. Inversement, certaines anomalies digestives devront faire prévoir un risque accru de déficience (*tableau III*).

### **V.2.3 Autres mécanismes**

Influence des pathologies sur ces besoins, exemples de l'acide folique et de la vitamine E.

L'acide folique (acide ptéroylglutamique) n'est que peu stocké. En cas de carence d'apport les stocks seront épuisés après quelques mois. Les précurseurs apportés par l'alimentation sont sous forme de polyglutamates. Des conjuguases, dont une présente au niveau de la

bordure en brosse des entérocytes de l'intestin grêle, permettent son absorption sous forme de monoglutamate. Il existe un système de transport intestinal spécifique, cotransport activé par les gradients d'ion H<sup>+</sup>. (Ce mécanisme a été bien étudié car il intervient également dans l'absorption de certains médicaments utilisés en chimiothérapie : les antifoliques comme le méthotrexate). Comme de plus il existe un cycle entéro-hépatique, les quantités qui sont absorbées chaque jour sont supérieures aux quantités ingérées. Ainsi même si l'apport quotidien n'est que de 50 µg, c'est un minimum de 150 µg qui devra être réabsorbé. Le fait qu'il existe plusieurs étapes mettant en jeu l'entérocyte et l'existence de ce cycle explique qu'une maladie digestive avec lésion du grêle comme la maladie coeliaque entraînera plus rapidement une déficience qu'une simple carence d'apport.

En liaison avec la vitamine B12, l'acide folique intervient dans la synthèse de l'ADN. Certaines conditions caractérisées par un renouvellement cellulaire rapide comme une anémie hémolytique chronique (par exemple drépanocytose homozygote avec destruction accélérée des globules rouges nouvellement formés) augmentent les besoins en acide folique. L'administration d'une supplémentation devient alors habituelle. Une autre circonstance se caractérise par une synthèse cellulaire accrue : la grossesse. Il semble exister des arguments concordants pour penser que l'existence en début de grossesse au moment de l'organogenèse d'une carence maternelle en acide folique augmente le risque de certaines anomalies du système nerveux central telles les spina bifida.

Des signes cliniques de déficience de carence en vitamine E peuvent s'observer dans deux circonstances : chez le prématuré et en cas de malabsorption digestive majeure des lipides (a-béta-lipoprotéïnémie).

Chez le prématuré, cette carence se traduit par une anémie liée à une diminution de la durée de vie des hématies. En cas d'a-béta-lipoprotéïnémie, les anomalies neurologiques (ataxie et rétinopathie) sont au premier plan.

En dehors de ces déficiences manifestes, de nombreux autres travaux sont en cours concernant les relations entre vitamine E et pathologie. Une des voies les plus actives repose sur l'hypothèse suivante : certaines lipoprotéines (LDL) seraient d'autant plus athérogènes qu'elles seraient oxydées, leur phagocytose par les macrophages étant le point de départ des mécanismes conduisant à la formation des lésions athéromateuses. Dans ce cas, la vitamine E pourrait diminuer ce phénomène initial en agissant au niveau des lipoprotéines circulantes.

### **V.3 RELATIONS ENTRE UNE VITAMINE ET LES AUTRES COMPOSANTS DE L'ALIMENTATION : EXEMPLES DE LA NIACINE ET DE LA BIOTINE**

La niacine présente une particularité remarquable : elle peut être synthétisée à partir du tryptophane (environ 60 mg de tryptophane correspond à 1 mg de niacine). Une carence particulière a été observée en cas d'alimentation très pauvre en viande et comprenant

essentiellement du maïs : la pellagre associant dermatite, diarrhée et démence. La raison en est simple :

- le maïs est très pauvre en tryptophane ;
- la nicotinamide présente dans le maïs est complexée et est très mal absorbée.

La biotine est le coenzyme de plusieurs carboxylases (transfert de groupement CO<sub>2</sub>). Elle est fixée sur les résidus lysine des enzymes sous forme de biocytine, 1-N-carboxybiotine. Malgré la rareté des déficiences, cette vitamine a fait l'objet de nombreuses études pour les raisons suivantes :

- Elle a fourni un exemple de relation entre alimentation et statut vitaminique : le blanc d'œuf contient une glycoprotéine thermosensible qui complexe la biotine, l'avidine. L'ingestion prolongée d'une grande quantité d'œuf cru a ainsi pu entraîner des carences en biotine.
- Il existe des anomalies du métabolisme qui peuvent être corrigées par administration de biotine. L'une de ces maladies (déficit multiple des carboxylases par déficit en biotinidase) a permis de mieux comprendre un mécanisme de variation de la biodisponibilité des vitamines. Du fait de l'absence de biotinidase, la biotine reste fixée au niveau de radicaux lysine. L'administration par voie orale de biotine à large dose permet de saturer ces sites et de rendre l'excès biodisponible sous forme libre.

La biotine est synthétisée par la flore microbienne digestive ; l'élimination est habituellement supérieure aux apports alimentaires. Les très rares cas de déficits avec signes cliniques par carence d'apport ont été observés au décours d'alimentation parentérale prolongée. Il est peut-être possible que les sujets hétérozygotes pour des anomalies à type de déficit en biotinidase soient plus facilement sujets à des déficiences en cas de carence d'apport.

#### **V.4 VITAMINE ET FLORE MICROBIENNE : EXEMPLE DE LA VITAMINE K**

Du fait de l'existence d'une synthèse microbienne dans le tube digestif et d'un stockage hépatique, la carence en vitamine K est rare, sauf dans une circonstance particulière : chez le nouveau-né, initialement stérile et sans stockage. La survenue de la « maladie hémorragique du nouveau-né » est prévenue par l'injection intramusculaire systématique de vitamine K à la naissance. Chez l'adulte, l'association d'une antibiothérapie prolongée et d'une alimentation déplétée ou d'une malabsorption lipidique importante peut également entraîner une carence.

## **VI CARACTERISTIQUES DE QUELQUES VITAMINES**

---

Les fonctions de quelques vitamines sont détaillées ci-dessous.

### **VI.1 THIAMINE (VITAMINE B1) : UNE FONCTION COENZYMATIQUE A UN SECTEUR CLEF DU METABOLISME ENERGETIQUE**

La forme active est le pyrophosphate de thiamine qui intervient dans les réactions de décarboxylation oxydative des céto-acides (alpha-cétoglutarate, pyruvate, céto-analogues des acides aminés ramifiés) et de transcétoylation (cycle des pentoses).

Une carence profonde en thiamine entraîne une limitation des réactions enzymatiques dans lesquelles intervient le TPP avec accumulation en amont des substrats (pyruvate converti ensuite en acide lactique, céto-acides...). Les signes cliniques associent des signes généraux (asthénie, anorexie, vomissements), neurologiques centraux et périphériques. Le béri-béri (carence d'apport au cours d'une alimentation essentiellement à base de riz décortiqué) se caractérise par une polynévrite ou une insuffisance cardiaque. L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke avec confusion, amnésie, torpeur et signes d'atteinte cérébelleuse et motrice réclame un traitement urgent. Elle se rencontre principalement chez l'alcoolique.

Il existe, de manière exceptionnelle, des maladies héréditaires thiamino-dépendantes dont les leucinoses thiamine sensibles et les acidoses lactiques congénitales thiamine dépendantes. Une très forte supplémentation en thiamine (de l'ordre de 1 g/jour) corrige les troubles.

Les troubles métaboliques de l'acidose lactique sont la conséquence de l'accumulation de pyruvate qui n'est pas décarboxylé. L'administration de glucose en quantité importante est donc un facteur aggravant.

Ceci est également vrai en dehors de ces vitamino-dépendances : les besoins en certaines vitamines sont proportionnels à la quantité de substrat qu'elles doivent aider à transformer.

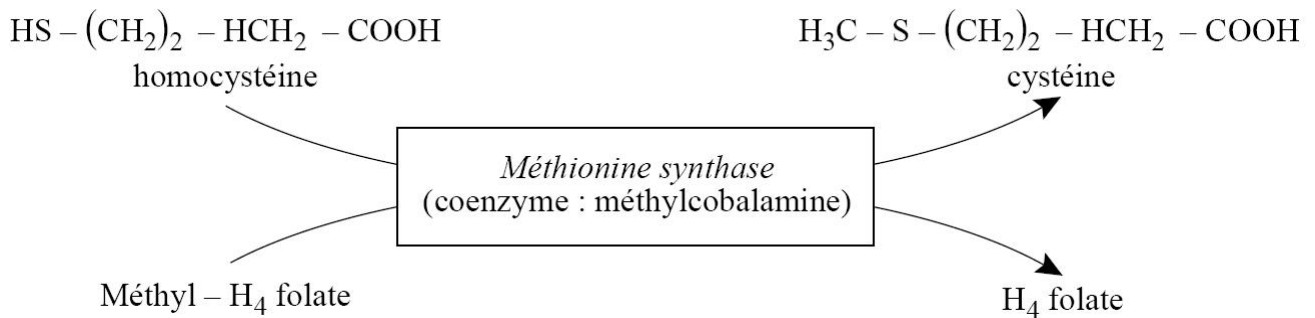
### **VI.2 COBALAMINE (VITAMINE B12) : UN METABOLISME PARTICULIEREMENT COMPLEXE**

La vitamine B12 est nécessaire à la multiplication cellulaire. Ceci est particulièrement évident au niveau de certaines cellules à renouvellement rapide comme les cellules souches sanguines. Dans le cytoplasme des cellules la cobalamine est sous la forme d'hydroxocobalamine. Ces formes actives sont la méthylcobalamine (cytoplasme) ou la 5' déoxy-adénosylcobalamine (mitochondrie). La 5' déoxy-adénosylcobalamine est le coenzyme nécessaire à la conversion du méthyl-malonyl-coenzyme A en succinyl-coenzyme A. La méthylcobalamine est le coenzyme permettant les deux réactions combinées suivantes :



- conversion de l'homocystéine en méthionine,
- conversion du méthyltétrahydrofolate en tétrahydrofolate (*figure 5*). Le tétrahydrofolate pourra être utilisé dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

**Figure 5 : Inter-relation entre l'acide folique et la vitamine B12 lors des transferts de radicaux méthyl**



Le métabolisme de la vitamine B12 est particulièrement complexe. La vitamine B12 ingérée est liée à des protéines dont les « protéines R » sécrétées dans la salive. Elle ne peut être absorbée au niveau de l'iléon terminal que si elle est liée au facteur intrinsèque, glycoprotéine sécrétée par le corps et le fundus gastrique. En effet les entérocytes de l'iléon terminal possèdent un récepteur membranaire permettant la fixation du facteur intrinsèque. Pour se combiner au facteur intrinsèque, la cobalamine doit être libérée des protéines R grâce à l'action des protéases pancréatiques. Enfin la vitamine B12 doit être liée à une autre protéine de transport, la transcobalamine II (TCII), avant de quitter l'entérocyte pour gagner la circulation portale. Dans le plasma elle sera ensuite liée surtout à une autre protéine, la TCI (*tableau VI*), cependant que la TCIII permet le retour vers le foie de la vitamine B12 circulante. Le foie contient la majorité des stocks de vitamine B12 de l'organisme qui sont de l'ordre de 2 à 5 mg. Il existe un cycle entéro-hépatique avec une réabsorption très efficace. Ce stockage et la faiblesse des besoins journaliers expliquent la rareté des signes cliniques en cas de carence d'apport isolée.

Ce sont les maladies digestives (gastrite atrophique avec achlorhydrie, gastrectomie...) qui donneront lieu à des carences (anémie mégaloblastique et signes neurologiques de l'anémie de Biermer en cas de gastrique atrophique auto-immune). Le test de Schilling consiste :

- à saturer l'organisme par une injection de vitamine B12,
- à administrer ensuite par voie orale une dose traceuse (marquage radioactif au niveau du cobalt) de vitamine B12, combinée ou non au facteur intrinsèque. Comme l'organisme a été saturé, l'excrétion urinaire de vitamine B12 marquée permettra d'évaluer l'absorption digestive. En cas d'anomalie du grêle distal (résection

intestinale, maladie de Crohn) ce test ne sera pas normalisé par l'administration concomitante per os de facteur intrinsèque.

En raison de la complexité du métabolisme de la vitamine B12, les anomalies possibles sont nombreuses. Les principales sont résumées dans le *tableau IX*.

**Tableau IX : Principales anomalies du métabolisme de la vitamine B12**

### **I CARENCE D'APPORT**

Régime végétarien strict (végétalien) excluant tout produit d'origine animal

Carence générale d'apport (la carence en folate apparaîtra d'abord), alcoolisme chronique (carence + malabsorption)

### **II ABSORPTION ANORMALE**

#### *II1 Absence de sécrétion de facteur intrinsèque*

Gastrite atrophique auto-immune, maladie de Biermer

Autres gastrites atrophiques

Gastrectomie

Très rares : absence congénitale de facteur intrinsèque ou facteur intrinsèque anormal

#### *II2 Atteinte de l'absorption intestinale*

Atteinte (maladie de Crohn, maladie coéliqua étendue, sprue tropicale) ou absence de l'iléon terminal

Médicaments (PAS)

Très rare : malabsorption congénitale (syndrome d'Imerslund-Grasbeck, la malabsorption persiste même après administration de vit. B12 liée au facteur intrinsèque)

#### *II3 Autres atteintes digestives*

Insuffisance pancréatique externe (pas de clivage de la vitamine B12 liée à protéine R)

Syndrome de Zollinger-Ellison (pH trop acide)

Pullulations microbiennes, infestation par Botriocéphales (captent préférentiellement la vitamine B12)

### **III UTILISATION ANORMALE**

#### *III1 Anomalie enzymatique congénitale (enzymes vit. B12-dépendants)*

Méthylmalonyl-Co mutase,

méthylTHF-homocystéine méthyltransférase...

#### *III2 Séquestration intratissulaire*

Augmentation de TCI ou TCIII (syndromes myéloprolifératifs) ou de TCII (maladies hépatiques)

#### *III3 Absence de protéine de transfert (TCII)*

#### *III4 Stockage anormal +/- excréation augmentée*

Maladie hépatique

### **VI.3 RETINOL (VITAMINE A): DES FONCTIONS MULTIPLES A DIFFERENTS NIVEAUX DE LA CELLULE**

La vitamine A, rétinol, appartient à la famille des rétinoïdes (rétinol, rétinol, acide rétinoïque) actuellement très étudiés. Dans les végétaux elle est surtout présente sous forme d'un précurseur le bêta-carotène qui est constitué de deux molécules de rétinol réunies au niveau de l'extrémité de leur chaîne carbonée. La vitamine A est absorbée en même temps que les lipides. Le bêta-carotène doit d'abord être hydrolysé par un enzyme de la bordure en brosse pour être transformé en rétinol qui sera ensuite réduit en rétinol dans l'entérocyte. Le rétinol, estérifié par des acides gras, sera absorbé avec les lipides dans les chylomicrons et stocké dans le foie. Le rétinol libre est transporté dans le plasma lié à une protéine de transport spécifique, la Retinol Binding Protein (RBP). Dans les cellules périphériques il se fixe également sur une protéine intracellulaire (CRBP).

La vitamine A présente principalement deux fonctions : maintien de la vision par la synthèse de la rhodopsine, régulation de l'expression génétique et de la différenciation cellulaire (activité commune à l'acide rétinoïque).

La rhodopsine, pigment présent au niveau des bâtonnets de la rétine, résulte de l'assemblage de l'opsine et d'un isomère du rétinol.

L'activité de régulation génétique s'exerce au niveau du noyau par un mécanisme similaire à celui des corticoïdes (récepteur cytoplasmique puis récepteur nucléaire). Par ailleurs la vitamine A intervient dans les phénomènes de glycosylation. Des dérivés des rétinoïdes ont été synthétisés et développés comme médicaments utilisés en dermatologie, rhumatologie et cancérologie. Des travaux importants sont également en cours sur la relation entre l'ingestion de bêta-carotène et l'épidémiologie de certains cancers épithéliaux. Outre sa fonction de précurseur de la vitamine A, cette molécule présente également des propriétés anti-oxydantes.

Le premier signe de déficit en rétinol est un retard à l'adaptation à la vision nocturne. C'est cette adaptation qui intervient dans la vie courante lorsque l'on vient de croiser la nuit une voiture dont les phares vous ont ébloui. A un stade plus avancé apparaissent des anomalies cytologiques de la conjonctive puis, au maximum xérophtalmie et cécité (tiers monde).

La vitamine A, liposoluble, est stockée dans le foie. Un excès ne sera pas éliminé dans les urines. Les capacités des transporteurs plasmatiques et cellulaires peuvent être dépassées. Cette vitamine devient alors toxique. Une toxicité aiguë est observée surtout chez le nourrisson après des doses uniques importantes (supérieures à 100 mg soit 300 000 UI) et se traduit par des signes d'hypertension intracrânienne.

Une toxicité chronique peut être observée en cas d'ingestion répétée de doses au moins supérieures à 10 fois les doses recommandées (> 14 000 UI chez l'enfant). Elle entraîne des

anomalies cutanées, neurologiques, hépatiques. Ceci explique que la supplémentation en vitamine A des aliments et la dispensation des médicaments qui la contiennent soient réglementées pour éviter des surdosages intempestifs. Enfin l'administration de doses importantes doit également être évitée chez la femme enceinte en raison de sa tératogénicité potentielle.

## VII ANNEXES

---

### BIBLIOGRAPHIE

- Bender D.A. : Nutritional biochemistry of the vitamins. Cambridge : Cambridge University Press, 1992.
- CNRS-CNERNA. : Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 2e éd. Paris : Tec & Doc Lavoisier, 1992.
- Lehninger A.L. : Principles of biochemistry. New York : Worth Publishers, 1982.
- Munnich A., Ogier H., Saudubray J.M., éditeurs. : Les vitamines. Aspects métaboliques, nutritionnels et thérapeutiques. Paris : Masson, 1987.
- Murray RK., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W., éditeurs. : Harper's biochemistry, 22e édition. Norwalk : Apppleton & Lange, 1990.
- Shils M.E., Young V.R., éditeurs. : Modern nutrition in health and disease, 7e éd. Philadelphia : Lea & Febiger, 1988.