

Carences vitaminiques (hormis la carence en vitamine D)

M. Vidailhet

Les vitamines sont des substances organiques, sans valeur énergétique propre, non synthétisées par l'organisme et qui lui sont indispensables. À l'exception de la vitamine D, les aliments sont l'unique source des vitamines et seule une alimentation équilibrée comportant fruits et légumes (provitamine A, vitamines B₉, C, E, K), produits céréaliers (B₁, PP), animaux, dont les produits laitiers (B₂, B₆, B₈, B₁₂), assure un apport suffisant pour chacune. Certaines ont une faible source endogène (K, PP), insuffisante pour couvrir les besoins. Des apports nutritionnels conseillés (ANC) sont établis pour chacune, qui couvrent les besoins de 97 % des individus. Bien qu'il y ait de faibles réserves pour la plupart d'entre elles, seules les vitamines A, B₁₂ et D font l'objet d'un stockage ; il est donc nécessaire qu'elles soient apportées de façon régulière, de préférence quotidienne. Leurs fonctions sont diverses ; beaucoup sont les précurseurs de coenzymes de réactions enzymatiques (B₁, B₂, PP, B₆, B₈, B₁₂), ou interviennent directement dans ces réactions (C). D'autres interviennent dans la régulation des mitoses (B₉), l'expression des gènes (A), le développement embryonnaire (A, B₉), les fonctions immunitaires (A), l'hémostase (K), la protection vis-à-vis de xénobiotiques (C), ou des dommages oxydatifs dus aux radicaux libres (caroténoïdes, C et E). Les manifestations pathologiques des carences sont variables selon les vitamines : cutanéomuqueuses, neuropsychiques, hématologiques, cardiaques, ophtalmologiques, immunologiques, métaboliques, ostéoarticulaires ; elles témoignent d'un déficit sévère. Les carences vitaminiques ont été fréquentes jusqu'au début du XX^e siècle, avant la découverte des vitamines dans la première moitié de celui-ci. Elles ne le sont plus aujourd'hui que dans les pays du tiers-monde, en particulier pour la vitamine A. Dans les pays industrialisés l'accent est mis sur les déficits liés à différentes pathologies, sur les maladies métaboliques héréditaires des vitamines et des coenzymes qui en dérivent et sur les déficits modérés susceptibles de favoriser, à long terme, des pathologies dégénératives, des cancers, ou de faciliter la survenue de malformations chez les enfants de mères génétiquement prédisposées. Le traitement des carences vitaminiques et des « vitaminodépendances » s'avère très efficace, au moyen de doses élevées administrées per os ou par voie parentérale. Pour certaines catégories de population, le traitement doit être préventif (ex : vitamine K à la naissance et chez le nourrisson en allaitement maternel exclusif ; acide folique chez les femmes en âge de procréer ; différentes vitamines dans les pathologies digestives, métaboliques, la mucoviscidose, l'hémodialyse, etc.).

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Déficit vitaminique de l'enfant ; Pathologies vitaminiques acquises et héréditaires de l'enfant

Plan

■ Généralités	2	■ Vitamine K ou phyloquinone	5
■ Vitamine A ou rétinol	2	Généralités	5
Généralités	2	Rappel métabolique et mode d'action	5
Rappel métabolique et modes d'action	2	Conséquences pathologiques d'une carence	6
Manifestations pathologiques d'une carence en rétinol	3	Évaluation du statut vitaminique	6
Unités de mesure et statut vitaminique	3	Étiologies des carences en vitamine K	6
Étiologies des déficits en vitamine A	3	ANC et principales sources alimentaires	6
ANC et principales sources alimentaires	3	Traitements	6
Traitement	3	■ Vitamine B ₁ ou thiamine	7
■ Vitamine E ou tocophérol	4	Généralités	7
Généralités	4	Rappel métabolique	7
Rappel métabolique et modes d'action	4	Manifestations pathologiques d'un déficit	7
Conséquences pathologiques d'une carence	4	Évaluation du statut vitaminique	7
Unités, évaluation du statut vitaminique	5	Étiologies des déficits en B ₁	7
Étiologies des carences en vitamine E	5	ANC et principales sources alimentaires	8
ANC et sources alimentaires	5	Traitement	8
Traitement	5		

■ Vitamine B₂ ou riboflavine	8
Généralités	8
Rappel métabolique	8
Manifestations pathologiques d'un déficit	8
Évaluation du statut vitaminique	8
Étiologies des carences en riboflavine	9
ANC et principales sources alimentaires	9
Traitement	9
■ Vitamine PP ou niacine	9
Généralités	9
Rappel métabolique	9
Manifestations pathologiques d'un déficit	10
Évaluation du statut vitaminique	10
Étiologies des déficits en niacine	10
ANC et principales sources alimentaires	10
Traitement	10
■ Vitamine B₆ ou pyridoxine	10
Généralités	10
Rappel métabolique	11
Manifestations pathologiques d'un déficit	11
Évaluation du statut vitaminique	11
Étiologies des carences en pyridoxine	11
ANC et sources alimentaires	11
Traitement	11
■ Vitamine B₈ ou biotine	11
Généralités	11
Rappel métabolique	12
Manifestations pathologiques d'un déficit	12
Évaluation du statut nutritionnel	12
Étiologies des carences en biotine	12
ANC et sources alimentaires	12
Traitement	12
■ Vitamine B₉ ou folates	13
Généralités	13
Rappel métabolique	13
Manifestations pathologiques d'un déficit	13
Évaluation de l'état nutritionnel	13
Étiologies des déficits en folates	13
ANC et sources alimentaires	14
Traitement	14
■ Vitamine B₁₂ ou cobalamine	14
Généralités	14
Rappel métabolique	14
Manifestations pathologiques d'un déficit	15
Évaluation de l'état nutritionnel	15
Étiologies des déficits en cobalamines	15
ANC et sources alimentaires	16
Traitement	16
■ Vitamine C ou acide ascorbique	16
Généralités	16
Rappel métabolique	16
Manifestations pathologiques de la carence	16
Évaluation du statut nutritionnel	16
Étiologies des carences en vitamine C	16
ANC et principales sources alimentaires	17
Traitement	17
■ Conclusion	17

■ Généralités

Bien que nombre de ces maladies soient connues depuis longtemps (béribéri, pellagre, héméralopie, rachitisme, scorbut), ce n'est qu'en 1912 que Funck affirma qu'elles devaient être dues à une carence en certaines bases ; il proposa de les appeler « vitamines » (vital-amines) par référence à la première découverte, la vitamine (vit) B₁ [1-4]. La découverte des vitamines a occupé la première moitié du xx^e siècle. Cette connaissance, l'amélioration des conditions de vie, ont permis d'obtenir la quasi-disparition des carences vitaminiques [1-3, 5] dans les pays industrialisés. La persistance des carences d'apport dans le tiers-monde, les situations de déficit dans certaines situations

(prématurité, grossesse, 3^e âge, tabagisme, alcoolisme) ou pathologies (maladies digestives, hépatiques, métaboliques héréditaires [MMH]), la responsabilité possible de déficits chroniques modérés dans la survenue de maladies dégénératives, de pathologies cardiovasculaires (PCV) ou de certains cancers, justifient une bonne connaissance de ces déficits en vitamine et de leur traitement. Beaucoup de signes (généraux, cutanéomuqueux, retard de croissance, fragilité à l'égard des infections, anémie, etc.) manquent de spécificité. L'anémie mégalo-blastique qui paraissait propre aux déficits en B₉ ou B₁₂ peut révéler le défaut génétique d'un transporteur de la B₁. Une anémie hypochrome microcytaire peut résulter d'une carence en fer, mais aussi d'une carence en vit A, B₂, ou B₆. Il faut insister sur les dangers de régimes excluant tout aliment d'origine animale (végétalisme) qui suppriment (B₁₂) et réduisent (B₂, B₆) l'apport de certaines vitamines [6]. Les apports nutritionnels conseillés (ANC) couvrent les besoins de 97,5 % de la population d'âge et de sexe correspondants (Tableau 1) [7]. Nous ne retenons pas la vit B₅ (acide pantothénique), précurseur du coenzyme A (CoA) très ubiquitaire, abondante dans tous les aliments et pour laquelle aucun déficit spécifique n'a été observé, en dehors de conditions expérimentales faisant appel à un antagoniste spécifique (acide ω-méthyl-pantothénique) [1].

■ Vitamine A ou rétinol

Généralités

C'est un alcool liposoluble, présent dans les aliments d'origine animale. Les caroténoïdes, présents dans les fruits et légumes, dont le plus important est le β-carotène, sont des provitamines A. La carence d'apport reste un problème majeur dans les pays en développement. Elle y met en cause la santé et la survie de millions d'enfants. On estime à 7 millions les femmes enceintes et 127 millions les enfants d'âge préscolaire, carencés en vit A [8]. Dans les pays développés, en dehors de certaines pathologies, le déficit est exceptionnel et le risque est devenu celui d'apports excessifs, par compléments ou consommation excessive de foies d'animaux supplémentés [7].

Rappel métabolique et modes d'action

Absorption, stockage et transport

La vit A est absorbée avec les graisses à la partie haute du grêle ; elle est stockée dans les lipocytes hépatiques ; elle est libérée dans le plasma, liée à la *retinol binding protein* plasmatique (RBPp) ; celle-ci se lie à la transthyrétine pour être transportée vers les tissus. Dans les cellules cibles, le rétinol est transporté par une autre RBP (RBPc) avant d'être transformé en ses métabolites actifs : rétinaldéhyde (RA) et acide rétinoïque (AR).

Modes d'action

Au niveau des bâtonnets rétiens, le RA se lie à une protéine (opsine) pour former la rhodopsine. Dans l'obscurité la rupture de ce pigment fournit l'énergie nécessaire à la transmission des signaux lumineux. Au niveau des cônes la liaison à une protéine de même type permet la synthèse de pigments similaires (photopsines) qui participent à la vision des formes et des couleurs [1, 2]. Il agit peut-être aussi sur l'adiposité [9].

L'AR régule un grand nombre de gènes impliqués dans l'embryogenèse, la croissance, la trophicité des épithéliums, l'hématopoïèse, la spermatogenèse. La question de savoir comment l'AR peut exercer un tel nombre d'actions différentes a été en partie expliquée par la découverte de deux classes de régulateurs de la transcription, les récepteurs de l'AR et les récepteurs « rétinoïdes X » [2, 10, 11].

Tableau 1.

Apports nutritionnels conseillés (ANC) en vitamines en France, à l'exception de la vitamine D (d'après [7]).

	A µg	E mg	K µg	B ₁ mg	B ₂ mg	PP mg	B ₅ mg	B ₆ g	B ₈ µg	B ₉ µg	B ₁₂ µg	C mg
Nourrissons	350	4	5-10	0,2	0,4	3	2	0,3	6	70	0,5	50
1 à 3 ans	400	6	15	0,4	0,8	6	2,5	0,6	12	100	0,8	60
4 à 6 ans	450	7,5	20	0,6	1	8	3	0,8	20	150	1,1	75
7 à 9 ans	500	9	30	0,8	1,3	9	3,5	1	25	200	1,4	90
10 à 12 ans	550	11	40	1	1,4 (G) 1,3 (F)	10	4	1,3	35	250	1,9	100
13 à 15 ans (G)	700	12	45	1,3	1,6	13	4,5	1,6	45	300	2,3	110
13 à 15 ans (F)	600	12	45	1,1	1,4	11	4,5	1,5	45	300	2,3	110
16 à 19 ans (G)	800	12	65	1,3	1,6	14	5	1,8	50	330	2,4	110
16 à 19 ans (F)	600	12	65	1,1	1,5	11	5	1,5	50	300	2,4	110

G : garçons ; F : filles.

Manifestations pathologiques d'une carence en rétinol [1, 2]

Altération de la vision

La carence en rétinol est une des premières causes de cécité dans le monde. La cécité nocturne est une des premières manifestations de la carence. L'atteinte des tissus épithéliaux explique les lésions de la conjonctive et de la cornée : taches de Bitot, nacrées, faites de débris cellulaires, sur la conjonctive temporale ; xérophtalmie qui traduit la sécheresse et l'atrophie de la conjonctive. À un stade plus avancé, kératite ponctuée, puis kératomalacie avec ramollissement, déformation puis ulcérations de la cornée. Au stade ultime, les lésions aboutissent à la cécité avec opacification de la cornée et destruction du cristallin.

Peau et annexes

Sécheresse cutanée par atrophie des glandes sébacées et sudoripares, hyperkératose, et perte des cheveux.

Système immunitaire

La vit A contrôle la multiplication et la survie des lymphoblastes B, celles des lymphocytes T activés, augmente la sécrétion d'immunoglobulines (Ig) ; la protection des muqueuses et des épithélia participe à cette immunité. Ces déficits expliquent l'aggravation d'infections comme la rougeole, les diarrhées, le sida et les infections respiratoires, causes d'une mortalité élevée dans le tiers-monde.

Hématopoïèse

Une anémie par altération de l'utilisation du fer est fréquente.

Croissance

Plusieurs mécanismes s'associent pour expliquer le retard de croissance fréquemment observé dans la carence en vit A.

Unités de mesure et statut vitaminique

Unités de mesure

Une unité internationale (UI) = 0,3 équivalent-rétinol (ER) ; 1 ER = 1 µg rétinol = 3,33 UI ; 1 ER = 6 µg de β-carotène.

Statut vitaminique [1, 7, 12]

L'interférence de modifications propres aux protéines vectrices explique que le dosage du rétinol sérique, le plus utilisé, ne soit pas le plus fiable. Il peut être maintenu à des valeurs normales (30 µg/100 ml ; 1,05 µmol/l) par les processus homéostatiques alors que la vit A hépatique est déjà abaissée. À l'inverse, un déficit en zinc ou une infection peut entraîner une chute de la rétinolémie. En pratique, une rétinolémie inférieure à 10 µg/100 ml affirme une carence. Le meilleur marqueur du

statut vitaminique, peu utilisé pour des raisons évidentes, est la teneur hépatique qui ne doit pas être en dessous de 20 µg/g (N = 20 à 250 µg/g). Pour évaluer ces réserves hépatiques on peut utiliser le *relative dose responsive test* (RDR), avec rétinolémie avant et 5 heures après charge orale de 1 500 UI de vit A (variation normale ≤ 20 %). On a également proposé des études fonctionnelles qui traduisent, lorsqu'elles sont perturbées, un déficit cliniquement significatif (test d'adaptation à l'obscurité ; test d'impression conjonctivale) [12].

Étiologies des déficits en vitamine A

Carence d'apport

Elle ne s'observe que dans le tiers-monde où elle constitue un véritable fléau [5, 13, 14] ; elle est souvent aggravée par les infections et les parasitoses intestinales.

Dans les pays industrialisés

Ce sont les pathologies intestinales, hépatobiliaires, pancréatiques et certaines MMH qui sont en cause. On peut citer la mucoviscidose, la maladie coeliaque, les hépatopathies cholestatiques et des MMH comme l'abétalipoprotéïnémie, ses variantes (hypobétalipoprotéïnémie, maladie d'Anderson), et le déficit génétique en RBP.

ANC et principales sources alimentaires

Les ANC figurent dans le Tableau 1. Les aliments très riches en rétinol sont les foies d'animaux et les huiles de poissons. Les aliments riches, d'usage courant, sont le lait entier et les fromages et, à un moindre degré, viande, poisson et œufs. Les aliments riches en provitamine A (caroténoïdes) sont les carottes, épinards, salades ainsi que les abricots, les melons et les mangues (légumes et fruits de couleur orange) [7]. La part du β-carotène dans l'apport vitaminique A est estimée en France à 30 %. Il possède des propriétés propres, non vitaminiques, d'agent antioxydant, avec un effet protecteur vis-à-vis de certains cancers (poumon, col utérin, œsophage, vessie, intestin, oto-rhino-laryngologique).

Traitement

Préventif

Dans les pays du tiers-monde les programmes de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) chez les enfants d'âge préscolaire (200 000 UI aux mères avant la naissance et chez l'enfant à partir de 6 ou 9 mois, puis tous les 4 à 6 mois) ont permis de réduire la mortalité de 30 %. Dans les pays industrialisés, les carences d'apport sont rarissimes et une alimentation normale suffit à assurer les apports nécessaires [12-14]. En revanche, dans les pathologies précédemment mentionnées, une supplémentation médicamenteuse est souvent nécessaire, à des doses variables selon la maladie et sa sévérité. Dans certains cas, une

supplémentation parentérale, intramusculaire le plus souvent, est effectuée en utilisant le rétinyl-palmitate à la dose de 50 000 UI par mois en général.

Curatif

En cas de carence, la dose curative est de 2 000 à 5 000 UI/j pendant 1 mois chez l'enfant de 1 à 8 ans, de 5 000 à 10 000 UI/j après 8 ans pendant la même durée. En cas de lésions sévères (xérophtalmie) chez l'enfant de 1 à 6 ans, une dose de 200 000 UI au diagnostic, répétée les jours suivants et 4 semaines plus tard. Chez l'enfant de moins de 1 an on donne la demi-dose (100 000 UI) [1]. Chez l'adolescent la dose est la même que chez l'adulte, de 50 000 UI/j pendant 2 à 3 semaines, cette dose pouvant être portée à 200 000 UI/j dans les formes sévères (xérophtalmie, kératomalacie).

“ Points essentiels

En dehors de la vitamine A proprement dite, présente dans les seuls aliments d'origine animale (foie, beurre, lait entier, fromage), des provitamines A (caroténoïdes) sont présentes dans certains légumes (carotte, épinard, salade) et fruits (abricot, melon, mangue).

La carence en vitamine A est la plus répandue des carences vitaminiques dans le tiers monde, où elle est cause de cécités et d'une importante morbidité et mortalité chez les enfants d'âge préscolaire.

La sévérité des pathologies induites par sa carence tient aux rôles qu'elle joue dans l'embryogenèse, la croissance, l'immunité, la trophicité des épithéliums, l'hématopoïèse, la synthèse de pigments rétinien (rhodopsine, photopsines).

Dans les pays industrialisés, en dehors de pathologies digestives, hépatiques et pancréatiques chroniques (mucoviscidose) et de certaines maladies métaboliques héréditaires, le risque majeur actuel n'est plus celui d'une carence mais d'apports excessifs, du fait d'un usage excessif de compléments.

Il n'existe pas de marqueur biologique simple et fiable du statut en vitamine A et on peut avoir recours à la variation de la rétinolémie avant et après charge en vitamine A en cas de doute sur la validité de la seule rétinolémie.

■ Vitamine E ou tocophérol

Généralités

Des études expérimentales ont conduit à mettre sa carence en cause dans la survenue de neuropathies, myopathies, hépatopathies. À l'exception d'une anémie hémolytique chez le prématuré recevant un pourcentage élevé d'acides gras poly-insaturés (AGPI), il n'a pas été décrit chez l'homme de manifestations pathologiques dues à une carence d'apport en vit E. En revanche, un déficit sévère dû à une MMH, comme le déficit en apolipoprotéine (apo B), ou en protéine de transfert de l' α -tocophérol (α TTP) entraîne une dégénérescence des fibres nerveuses longues avec ataxie, abolition des réflexes ostéotendineux (ROT), dysarthrie, retard mental et parfois myopathie et rétinopathie pigmentaire [15]. Son déficit chronique pourrait favoriser le développement de pathologies neurologiques chroniques, comme les maladies de Parkinson et d'Alzheimer.

Rappel métabolique et modes d'action

Formes chimiques

Le terme de vit E recouvre huit tocols qui ne sont produits que par les plantes et comporte quatre tocophérols ; le plus

abondant dans le plasma et le plus actif est le d- α -tocophérol ou RRR- α -tocophérol. Les teneurs des aliments et les ANC sont donnés en équivalents de ce dernier. Ainsi le β -tocophérol doit être multiplié par un facteur 0,5, le γ -tocophérol par 0,1, etc.

Absorption intestinale et transport

L'absorption suit celle des lipides. Après hydrolyse des formes estérifiées, les tocols, solubilisés par les acides biliaires, sont absorbés par diffusion et incorporés dans les chylomicrons, puis suivent la même voie que le cholestérol dans les particules résiduelles (« remnants ») pour être internalisés dans les hépatocytes. Dans ceux-ci les tocols sont repris par une α -tocophérol-transfert-protéine (α TTP) qui a une affinité beaucoup plus forte pour le seul α -tocophérol et transfère celui-ci aux particules de *very low density lipoproteins* (VLDL), avant remise en circulation. Après métabolisation des VLDL, l' α -tocophérol est transféré dans les tissus et sur les particules de *high density lipoproteins* (HDL).

Modes d'action

L'essentiel tient à ses propriétés antioxydantes. Elle réagit avec les radicaux peroxydes empêchant la formation de nouveaux radicaux libres et interrompant la peroxydation. Elle agit en synergie avec d'autres systèmes antioxydants comme la glutathion-péroxydase, la catalase, la superoxyde-dismutase [1, 2]. Cette action lui confère un effet de protection des membranes cellulaires (auxquelles elle est intégrée et dont elle est le protecteur prépondérant, voire unique), de différentes enzymes mitochondriales, une activité antihémolytique. Elle intervient aussi dans la modification d'expression de certains gènes et au niveau des neurones cérébelleux dans leurs fonctions de coordination des mouvements [16].

Conséquences pathologiques d'une carence

Neurologiques

Les signes carentiels sont similaires à la maladie de Friedreich. Il s'agit d'une neuropathie sensitive due à une dégénérescence axonale touchant les fibres myélinisées de gros calibre ; elle se manifeste par une abolition des ROT, puis des troubles de la marche avec ataxie, le tableau neurologique se complétant en 3 à 5 ans. Une atteinte musculaire d'origine mixte, myopathique et neuronale, s'y associe.

Ophtalmologiques

Il s'agit d'une rétinopathie pigmentaire qui peut être détectée par l'électrorétinogramme (ERG) avant qu'elle ne devienne apparente au fond d'œil. Le déficit en vit E chez le prématuré est un facteur associé de la rétinopathie induite par l'oxygénothérapie.

Hématologiques

Anémie hémolytique due à une fragilité érythrocytaire. Elle est symptomatique chez le prématuré non supplémenté et a été bien étudiée chez l'homme lors de carences expérimentales dans les années 1950.

Pathologies induites chez l'adulte par un stress oxydatif prolongé

Les effets délétères d'un stress oxydatif prolongé ont mis en cause leur responsabilité dans la survenue de différents cancers, de PCV, de maladies inflammatoires chroniques, des maladies de Parkinson et d'Alzheimer. Mais si des études comme l'étude Su.Vi.Max [17], montrent une diminution de la fréquence des cancers et de la mortalité chez les hommes bénéficiant d'une supplémentation associant cinq antioxydants, dont la vit E, aucune étude interventionnelle ne comportant que la vit E, n'a montré de résultat probant [15, 18].

Unités, évaluation du statut vitaminique

L'ancienne unité internationale (UI) est remplacée par le mg de d- α -tocophérol : 1 mg d' α -tocophérol = 1,49 UI.

Le statut est apprécié par le taux plasmatique (N : 8,7 \pm 3,7 mg/l) [16]. Cependant, le tocophérol étant lié aux lipoprotéines, une augmentation des lipides sériques peut masquer un déficit. Ceci a été observé chez des enfants ayant une cholestase, avec un tocophérol plasmatique normal, alors que le tocophérol tissulaire était effondré et qu'existaient déjà des signes neurologiques [18]. Le rapport molaire vit E/apo B se situe normalement entre 6 et 9 [2] et un taux plasmatique d' α -tocophérol supérieur ou égal à 0,8 mg/g de lipides est considéré comme satisfaisant.

Étiologies des carences en vitamine E

À l'exception des anémies hémolytiques du prématuré liées à des réserves faibles, des apports insuffisants, une absorption digestive médiocre et une croissance rapide, des déficits avérés, par carence d'apport, n'ont jamais été observés chez les êtres humains [15]. Cependant, des signes imputables à un déficit et curables par une supplémentation en vit E ont été rapportés dans la malnutrition protéinoénergétique (MPE) [18].

L'ataxie familiale par déficit spécifique en vit E, due à un déficit génétique en protéine de transfert (α TTP), réalise le tableau d'une ataxie de Friedreich. Dans la forme la plus sévère le tocophérol plasmatique est effondré, inférieur à 2 mg/l. Les signes débutent chez l'enfant en bas âge et s'aggravent progressivement avec déficit musculaire, ataxie, aréflexie, strabisme, rétrécissement du champ visuel, détérioration mentale, troubles du rythme cardiaque et diabète sucré. D'autres mutations donnent des tableaux moins sévères, à début plus tardif [16]. Les autres étiologies sont les malabsorptions lipidiques observées dans les entéropathies chroniques (maladie cœliaque), la mucoviscidose, les cholestases chroniques, l'abêtalipoprotéïnémie et ses variantes (hypobêtalipoprotéïnémie, maladie d'Anderson).

ANC et sources alimentaires

Les ANC figurent dans le [Tableau 1](#). Il est important de noter que, malgré des taux plasmatiques en règle satisfaisants, les apports alimentaires observés chez l'enfant, comme chez l'adulte, sont nettement inférieurs aux ANC. Aux États-Unis, 96 % des femmes et 93 % des hommes sont en dessous des apports recommandés, ce qui amène certains à se demander si ce sont les recommandations qui sont excessives ou les apports insuffisants [18].

Les sources alimentaires les plus importantes sont végétales : huiles et margarines, fruits oléagineux, germes de céréales. Les légumes verts en contiennent de faibles quantités. Il y en a dans les fractions lipidiques de certains produits animaux (poisson, foie, œuf, lait) [1, 7]. Dans les aliments, le γ -tocophérol, dont l'affinité pour l' α TTP et l'activité biologique sont moindres, est plus abondant que l' α .

Traitement

Dans les maladies chroniques responsables de déficit, la supplémentation en vit E doit être faite à des doses permettant de normaliser son taux plasmatique. Selon les pathologies et leur sévérité, ces doses peuvent aller de 200 à 1 500 mg/j. Dans le déficit sévère en α TTP on recommande 2 fois 800 mg/j. À ces doses élevées la vit E a une action antagoniste de la vit K ; il faut donc porter une attention particulière aux risques hémorragiques en cas de prise simultanée d'antivitamine K ou d'aspirine ; une vitaminothérapie E au long cours justifie un suivi de la coagulation et une mesure périodique du temps de prothrombine [2].

Pour traiter l'anémie hémolytique du prématuré on recommande des posologies de 10 à 20 mg/j, sans dépasser 30 mg [2].

“ Points essentiels

La vitamine E a ses sources essentielles dans les matières grasses végétales, les fruits à coque et les poissons gras.

Les études expérimentales et une maladie génétique qui lui est spécifique (protéine de transfert de l' α -tocophérol), ont démontré les conséquences sévères, hématologiques, neurologiques, musculaires et rétinienne de sa carence.

La seule pathologie carencielle qui lui a été spécifiquement rattachée en clinique humaine est une anémie hémolytique du prématuré, aujourd'hui prévenue par une augmentation des apports.

Différentes pathologies digestives et pancréatiques, des maladies génétiques, comme l'abêtalipoprotéïnémie, justifient une supplémentation régulière pour prévenir les complications nerveuses, hématologiques et rétinienne auxquelles expose son déficit.

Le rôle du système antioxydant, auquel elle participe, dans la prévention de certains cancers, de pathologies cardiovasculaires et dégénératives a été démontré, mais l'efficacité de la vitamine E, considérée isolément, n'a pas été affirmée.

La vitamine E est (en dehors de la vitamine D), la vitamine dont les apports sont les plus faibles par rapport aux apports nutritionnels conseillés (ANC).

■ Vitamine K ou phylloquinone

Généralités

La vit K comporte plusieurs formes moléculaires ayant en commun le noyau 2-méthyl-1,4-naphtoquinone, mais différant par leur chaîne latérale :

- la phylloquinone (ou phytoménadione, ou vit K₁), la seule importante, d'origine végétale, dont la chaîne latérale (phytyl) comporte 20 carbones et une double liaison ;
 - les ménaquinones (ou vit K₂), dont la chaîne latérale est poly-insaturée et dont il existe plusieurs formes, en fonction du nombre « n » de groupements isoprènes sur cette chaîne. Elles sont synthétisées par les bactéries intestinales ;
 - la ménadione (ou vit K₃), forme de synthèse, sans chaîne latérale, biologiquement active, mais qui n'est plus utilisée comme vitamine en raison de sa toxicité chez le prématuré (anémie hémolytique et ictère nucléaire) [2, 19].
- Les vit K1 et K2 sont liposolubles.

Rappel métabolique et mode d'action

Absorption et transport

La vit K est absorbée dans le grêle proximal, selon le même processus que les lipides. Incorporée aux chylomicrons et captée par le foie elle est ensuite transportée par les *low density lipoproteins* (LDL) pour être distribuée aux tissus. Les aliments contiennent très peu de ménaquinones à l'exception des foies d'animaux et de certains aliments fermentés. La contribution des ménaquinones, synthétisées au niveau colique, est discutée. Bien que son absorption colique soit probablement très faible et que la vit K circulante soit très majoritairement de la K₁ (0,24 à 1,15 μ g/l), 90 % des réserves hépatiques sont de la vit K₂ [19]. Les réserves tissulaires sont faibles (50 à 100 μ g), à peine suffisantes pour une semaine. Le transfert transplacentaire de la vit K est très limité, le taux de phylloquinone dans le sang du cordon très faible (40 fois inférieur à celui du sang maternel), les teneurs hépatiques très basses, au cinquième des valeurs adultes. Les raisons pour lesquelles ces taux sont aussi faibles restent mal comprises. Les ménaquinones n'apparaissent pas avant 2-3 mois dans le foie du nourrisson [1, 2, 19].

Mode d'action

La vit K est un cofacteur de la γ -glutamyl-carboxylase (GGCX) ; elle permet la conversion post-traductionnelle du glutamate lié aux protéines en γ -carboxy-glutamate (GLA). Durant ce processus elle est transformée en vitamine K-époxyde. Les résidus « GLA » sont des sites de fixation du calcium (Ca) indispensables à l'activité biologique des protéines dans lesquelles ils se trouvent. Parmi celles-ci figurent les facteurs de coagulation K dépendants, facteurs II, VII, IX et X, mais aussi les protéines C et S, une protéine osseuse, l'ostéocalcine, et d'autres protéines (protéine GLA matricielle, GAS 6, protéine GLA 1 et 2, conantokin G et T), trouvées dans différents tissus, les fonctions de certaines d'entre elles étant encore inconnues.

Un déficit en vit K conduit à la formation de protéines non carboxylées, inaptes à fixer le Ca et inactives. Ces protéines de la coagulation induites par l'absence de vit K (PIVKA) passent dans la circulation ; leur taux y augmente avec la sévérité du déficit. La prothrombine non carboxylée (PIVKA 2) est un marqueur de déficit qui apparaît avant que les tests de coagulation ne soient altérés.

La vitamine K-époxyde est recyclée par la vitamine K-époxyde-réductase (VKER) ; c'est en bloquant ce processus que la coumarine et la warfarine exercent leur activité anticoagulante, neutralisable par des doses massives de vit K.

Conséquences pathologiques d'une carence

La fonction essentielle de la vit K étant d'activer les facteurs de coagulation II, VII, IX et X, sa carence entraîne un syndrome hémorragique. Le diagnostic est évoqué devant un indice international normalisé supérieur à 4, ou un temps de prothrombine supérieur ou égal à 4 fois la valeur du témoin, alors que la numération plaquettaire et le taux de fibrinogène sont normaux. Le diagnostic est confirmé par l'administration parentérale de 1 mg de vit K₁ qui normalise les tests de coagulation et/ou la présence de PIVKA dans le plasma ; cette recherche reste positive plusieurs jours après l'injection de vit K. Les conséquences osseuses chez l'enfant d'un déficit restent mal connues aujourd'hui.

Évaluation du statut vitaminique

Chez l'enfant, le taux moyen de vit K₁ est de 0,175 μ g/l [2]. Lors de déficits modérés, les tests de coagulation peuvent rester normaux ; le diagnostic repose alors sur la présence anormale de PIVKA 2 dans le plasma et des valeurs de vit K₁ inférieures à 0,1 μ g/l. Les études épidémiologiques de caractère nutritionnel n'évaluant pas la vit K, en dehors du nouveau-né et du nourrisson, on dispose de très peu de données sur le statut dans la population générale en dehors de situations pathologiques.

Étiologies des carences en vitamine K

Maladie hémorragique néonatale par carence en vitamine K (MHNCK)

Historiquement la plus importante par sa fréquence, elle est due à un transfert maternofoetal de vit K très faible, des taux très bas dans le sang du cordon (0,05 μ g/l) [20] et dans le lait maternel (2 μ g/l dans le colostrum, 1 μ g/l dans le lait mature, contre 55 μ g/l dans les laits pour nourrisson). À 6 jours de vie, le taux plasmatique de l'enfant allaité est de 0,13 μ g/l contre 6 μ g chez l'enfant recevant un lait pour nourrisson. On distingue trois tableaux :

- la forme classique de MHNCK : fréquente avant la prophyxie (0,25 à 1,5 %), de survenue inopinée entre j2 et j7 et extériorisée par une hémorragie le plus souvent digestive (melæna), parfois nasale, cutanée ou après circoncision. L'allaitement maternel (AM) et des tétées médiocres la favorisent ;
- la forme précoce : avant 24 heures de vie ; rare et favorisée par des médications maternelles ; hémorragies du scalp, cutanées, mais aussi viscérales sévères (intracrâniennes et intra-abdominales) ;

- la forme tardive : entre j8 et 6 mois de vie ; le plus souvent dramatique (intracrânienne) chez l'enfant en AM exclusif, souvent favorisée par une pathologie hépatique infraclinique ; elle est rare (1/15 000 à 1/20 000 en l'absence de prophylaxie).

Pathologies altérant l'absorption ou entravant la mise en réserve hépatique

Cholestases, mucoviscidose, diarrhées chroniques, traitement par cholestyramine [2].

Certaines maladies génétiques rares dues à des mutations du gène de la GGCX ou de celui de la VKER

L'activité du complexe prothrombinique est inférieure à 1 % de la norme. Des doses massives de vit K₁ intramusculaires n'arrivent pas toujours à la normaliser, mais évitent les accidents hémorragiques graves [21].

ANC et principales sources alimentaires

Les ANC sont de 1 μ g/kg/j (Tableau 1). Les principales sources sont certains légumes comme les épinards, choux, brocolis, oignons, le persil, la laitue, les endives, à un moindre degré les asperges, pois et certains fruits comme les kiwis et les noix [1, 7].

Traitements

Préventifs

Chez le nouveau-né, le risque cancérigène de la voie intramusculaire, un moment évoqué, est complètement exclu [20] ; c'est cette voie qui s'avère la plus efficace, surtout chez les enfants à risque particulier (prématurés, mères ayant pris des médicaments interférant avec la vitamine K, accouchement avec aide instrumentale) et pour prévenir les formes tardives. La dose est de 1 mg. Chez le prématuré les doses sont de 0,3 mg pour un poids inférieur à 1 000 g, 0,5 mg pour un poids entre 1 000 et 1 500 g [19]. Chez le nouveau-né normal, sans risque particulier et ne bénéficiant pas d'un AM exclusif, la voie orale peut être utilisée (1 ou 2 mg per os) ; quand l'enfant est allaité exclusivement au sein, elle oblige à poursuivre une supplémentation hebdomadaire (1 mg) pendant 12 semaines pour prévenir les accidents tardifs.

Dans certaines pathologies, la supplémentation systématique est souhaitable suivant des modalités différentes selon les maladies ; dans les cholestases chroniques des supplémentations orales de 2,5 à 5 mg 2 à 7 fois par semaine ne suffisent parfois pas à corriger le déficit et obligent à une supplémentation intramusculaire. Dans la mucoviscidose, une supplémentation en vit K (0,5 mg/j ou 10 mg/semaine) serait théoriquement justifiée en raison d'un statut vitaminique K souvent déficient, d'une ostéoporose fréquente à l'âge adulte (10 % à 30 % des cas) et d'une augmentation de l'ostéocalcine carboxylée sous l'effet d'une supplémentation, mais son efficacité sur la minéralisation osseuse n'a jamais été démontrée [22]. Dans les déficits génétiques de la GGCX, des doses quotidiennes de 5 mg intramusculaires sont parfois nécessaires pour obtenir la prévention des hémorragies [21] ; dans les déficits de la VKER des doses de 5 à 10 mg par semaine peuvent suffire.

Curatifs [19, 20]

En cas d'accident hémorragique ne mettant pas en cause le pronostic vital on utilise la vit K₁ en injection intraveineuse lente, à la dose de 250 à 300 μ g/kg. Une augmentation significative des facteurs du complexe prothrombinique est obtenue en 30 minutes et l'obtention de valeurs normales basses en 2 heures. Le saignement diminue significativement après 20 minutes. En cas de difficulté, l'injection peut être sous-cutanée. En cas d'accident hémorragique sévère on peut avoir recours au plasma frais congelé (PFC) ou à un concentré de complexe prothrombinique (10 à 15 ml/kg).

“ Points essentiels

La vitamine K₁ a pour source alimentaire dominante les légumes verts ; la place de la vitamine K₂, synthétisée par les bactéries intestinales, reste discutée.

À côté de son rôle dans l'activation des facteurs de coagulation « K dépendants » et des complications hémorragiques sévères auxquelles expose sa carence, elle active différentes protéines osseuses, dont l'ostéocalcine. On ne connaît pas aujourd'hui les conséquences osseuses du déficit en vitamine K chez l'enfant.

L'efficacité préventive de l'administration intramusculaire de vitamine K₁ à la naissance apparaît plus sûre que son administration orale, en particulier vis-à-vis des exceptionnelles formes « tardives » de la maladie hémorragique néonatale. En cas d'administration orale, la poursuite d'une prévention hebdomadaire (1 mg/semaine), chez les enfants en allaitement maternel exclusif, doit être assurée au moins 12 semaines.

Comme pour les autres vitamines, il existe des maladies génétiques altérant l'activité de la vitamine K ; elles entraînent des syndromes hémorragiques sévères, curables par des doses pharmacologiques de vitamine K₁ administrées de façon chronique.

■ Vitamine B₁ ou thiamine

Généralités

Elle est constituée de deux cycles, pyrimidine et thiazole, unis par un pont méthylène. Plusieurs expressions cliniques sont rattachées à la carence en B₁, la forme encéphalique (encéphalopathie de Wernicke), la forme cardiaque dite « forme humide » du béribéri (shoshin béribéri) par opposition à la forme poly-névritique dite « forme sèche »^[1, 3]. Il faut souligner en fait la grande diversité d'expression possible du déficit dont le diagnostic est souvent méconnu^[23].

Rappel métabolique

Absorption, transport et métabolisme

Hydrosoluble, dénaturée par l'ébullition et en milieu alcalin, la B₁ est absorbée à la partie haute du grêle. Dans le sang total, 90 % de la B₁ se trouve dans les globules sous forme de thiamine pyrophosphate (TPP) qui est la forme coenzymatique active. Les organes les plus riches en T et TPP sont par ordre décroissant le cœur, le rein, le foie et le muscle strié ; ce dernier, du fait de sa masse contient 40 % du contenu total de l'organisme (25 mg). En cas de carence, ce sont les réserves musculaires qui sont épuisées d'abord, les cérébrales en dernier^[1].

Mode d'action

La B₁ joue un rôle majeur dans le métabolisme énergétique à partir du glucose et des acides aminés, le TPP étant le coenzyme des décarboxylases du pyruvate (formation d'acétyl-coenzyme A alimentant le cycle de Krebs), de l' α -cétoglutarate (intermédiaire du cycle de Krebs), des cétoacides des acides aminés ramifiés, mais aussi par la glycolyse suivant la voie des pentoses. Au niveau cellulaire, les systèmes enzymatiques majeurs concernés sont ceux de l' α -cétoglutarate déshydrogénase, de la pyruvate déshydrogénase, dont les rôles sont essentiels dans le fonctionnement du cycle de Krebs et la production d'adénosine triphosphate (ATP). Le besoin en B₁ est directement lié à la dépense énergétique et au pourcentage de calories fourni par les glucides. Par ailleurs, le TPP intervient comme coenzyme de la transcétolase dans la voie des pentoses-phosphates^[1, 2, 4]. Enfin, la B₁ intervient dans la synthèse de neurotransmetteurs, la

formation d'équivalents réduits utiles à la lutte contre le stress oxydant, elle joue un rôle dans la conduction neuronale et la transmission synaptique^[24].

Manifestations pathologiques d'un déficit

Bien expliquées par les fonctions de la B₁, elles varient selon l'âge, l'étiologie, la vitesse d'installation et le contexte génétique du déficit, la population concernée. Les Asiatiques développent plus souvent des formes cardiaques, « humides » (shoshin béribéri), alors que les Européens développent plus souvent des formes neurologiques, avec polynévrite quand le déficit est modéré et prolongé, encéphalopathie de Wernicke quand le déficit est d'installation rapide. En fait, le tableau peut être mixte associant signes cardiaques et neurologiques. Dans les nutrition parentérales (NPE) où la B₁ a été oubliée, l'installation est brutale avec hyperlactacidémie et acidose métabolique sévères rapidement mortelles. Une forme infantile particulière (diarrhée, perte de poids, vomissements, agitation, aréflexie, nystagmus, ophtalmoplégie, cardiomyopathie) a été observée chez des nourrissons allaités par des mères carencées^[25]. Il faut insister sur les formes cliniquement incomplètes ou atypiques dont témoignent les nombreux cas diagnostiqués à l'autopsie.

Évaluation du statut vitaminique

Les études INCA 1 et 2^[5], celles conduites chez les enfants de 0 à 3 ans^[13] n'ont pas montré de prévalence anormale d'inadéquation des apports alimentaires de B₁. Pour évaluer le statut en B₁ on dispose de plusieurs méthodes :

- mesure d'activité de la transcétolase érythrocytaire avant et après adjonction de TPP ; elle ne doit pas augmenter de plus de 15 % ;
- dosage de la B₁ et du TPP par chromatographie isocratique beaucoup plus performante^[2] ; valeurs normales pour la thiamine totale érythrocytaire : 33 à 66 µg/l ; pour le TPP érythrocytaire : 32 à 34,5 µg/l (23 à 31 pour le sang total).

Étiologies des déficits en B₁

Carence d'apport alimentaire

Surtout observée en Asie du Sud-Est, elle est due à une alimentation peu variée, à base de céréales raffinées (riz poli ou farine blanche) de ce fait très appauvries en B₁. Il peut s'y associer la consommation de poissons contenant une thiaminase. Le béribéri reste dans ces pays une cause importante de mortalité périnatale et infantile chez les nourrissons allaités par des mères carencées^[25].

Autres étiologies

Dans les pays industrialisés, en dehors de l'alcoolisme, cause majeure de carence en B₁ chez l'adulte, d'autres étiologies se rencontrent chez l'enfant : diarrhées chroniques, anorexie mentale, hémodialyse, NPE sans apport suffisant de B₁^[26], leucémies, lymphomes, sida, infections fébriles prolongées, certaines interventions chirurgicales digestives^[1, 2, 24]. Chez l'enfant, les cancers représentent l'étiologie la plus fréquente, la responsabilité portant soit sur certains médicaments interférant sur la transformation de T en TPP, soit sur les troubles digestifs sévères (anorexie, vomissements), soit sur des complications infectieuses, soit enfin sur des NPE avec apport insuffisant de B₁^[27]. Des troubles de la conscience étaient présents dans 82 % des cas, des signes ophtalmologiques (ophtalmoplégie, nystagmus, ptosis) dans 68 % et une ataxie dans 21,5 % des cas. S'y associaient dans certains cas convulsions, amnésie et aphonie. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) montre des images évocatrices.

Vitaminodépendances génétiques

Très rares, de transmission récessive autosomique, elles sont nombreuses pour la B₁, certaines réalisant un tableau proche

d'une carence d'apport, d'autres des tableaux spécifiques montrant la multiplicité des sites d'action du TPP ; leur intérêt est d'être accessibles à un traitement par B₁ à doses pharmacologiques [1, 2].

Maladie de Wernicke par mutation du gène du transporteur intracellulaire de la thiamine

Récemment décrite [28] chez deux frères ayant développé un tableau de maladie de Wernicke, elle a été traitée avec succès par 600 puis 100 mg/j de B₁.

Acidose lactique thiamine-sensible

Elle concerne certains déficits en pyruvate-déshydrogénase (PDH) répondant favorablement à des doses très élevées de B₁ (250 à 1800 mg/j).

Leucinoïse thiamine-sensible

Forme rare de leucinoïse sensible à la B₁ à des doses de 10 à 100 mg/j, cette forme s'explique par le rôle joué par le TPP dans le complexe des décarboxylases des acides α cétoniques ramifiés.

Anémie mégaloïstique thiamine-sensible

Cette maladie associe diabète, surdité, manifestations neurologiques et cardiaques. Elle est due à l'anomalie d'un gène codant pour un transporteur de la B₁. L'anémie débute dans la première année et résiste aux vit B₉ et B₁₂, alors que la B₁ à des doses de 120 à 800 mg/j s'avère efficace.

ANC et principales sources alimentaires

Les sources les plus importantes sont les céréales complètes, non raffinées (alors que farines blanches et le riz poli en sont dépourvus), les viandes, poissons et œufs, alors que laitages, légumes et fruits ont des teneurs assez faibles [7].

Traitement

Préventif

Une alimentation équilibrée, l'usage de céréales complètes, assurent une prévention efficace. Aux États-Unis, Canada, Angleterre, Australie, un enrichissement systématique des farines est réalisé. Dans ce pays la prévalence de la maladie de Wernicke a été divisée par 4, 6 ans après le début de l'enrichissement. On recommande une supplémentation systématique chez les alcooliques dénutris, les patients traités pour cancer.

Curatif

Il a été parfois mal conduit ou retardé par crainte d'un accident anaphylactique en fait rarissime. Dans les formes sévères, ou susceptibles d'aggravation rapide (maladie de Wernicke, cardiomyopathie, acidose lactique), il faut utiliser la voie intraveineuse lente, ou intramusculaire à la dose de 500 à 1000 mg/j. Chez l'adulte, Sechi [23] propose 500 mg de chlorhydrate de B₁ dans 100 ml de sérum salé en 30 minutes, injection répétée 3 fois par 24 heures, relayées par 3 fois 250 mg intraveineux ou intramusculaires pendant 3 à 5 jours. Ces doses sont à adapter chez l'enfant à son poids.

■ Vitamine B₂ ou riboflavine

Généralités

Elle résulte de la combinaison d'une flavine et d'un ribose ; ses deux dérivés biologiquement actifs sont le flavine mononucléotide (FMN) et le flavine adénine dinucléotide (FAD) [1, 2].

Rappel métabolique

Absorption et transport

Présente dans les aliments sous forme de B₁, de FMN et de FAD, elle est, après hydrolyse de ces derniers, absorbée à la

“ Points essentiels

Première vitamine découverte, la thiamine joue un rôle fondamental dans le métabolisme des glucides, le fonctionnement du cycle de Krebs et la production d'énergie (ATP).

Ses sources alimentaires essentielles sont les céréales complètes, les viandes, les poissons et les œufs.

Un déficit en vitamine B₁ peut s'exprimer par une cardiomyopathie, une encéphalopathie de Wernicke, une polyneuropathie, une acidose lactique, ou l'association de deux ou plusieurs de ces composantes.

En dehors de carences alimentaires encore présentes dans certains pays du tiers monde, de l'alcoolisme qui en est la cause majeure en pays industrialisé, les carences observées dans l'enfance concernent surtout l'enfant cancéreux du fait de troubles digestifs sévères (anorexie, vomissements), d'infections graves ou de nutrition parentérale assurant un apport insuffisant en thiamine.

Les maladies métaboliques héréditaires impliquant la vitamine B₁ sont nombreuses, mais exceptionnelles. Il est cependant important de les connaître en raison de leur gravité et de l'efficacité possible de doses pharmacologiques de thiamine administrées de façon chronique.

partie haute du grêle et phosphorylée en FMN dans l'entérocyte [29]. La B₂ et ses deux cofacteurs flaviniques sont transportés dans le plasma par l'albumine et certaines immunoglobulines. Dans les cellules, la B₂ est phosphorylée et liée, sous ses formes coenzymatiques, aux enzymes concernées [29].

Modes d'action

Par ses coenzymes flaviniques, la B₂ joue un rôle essentiel dans le métabolisme énergétique par la β-oxxydation des acides gras et de cinq acides aminés (3 acides aminés ramifiés, lysine [Lys] et triptophane [Try] aboutissant à l'acétyl-coenzyme A qui peut suivre différentes voies métaboliques : cycle de Krebs avec à nouveau production d'énergie, synthèse des acides gras, formation des corps cétoniques et synthèse du cholestérol. FMN et surtout FAD interviennent aussi dans ces réactions d'oxydo-réduction du métabolisme intermédiaire en tant que transporteurs d'électrons, mais aussi dans le cycle de Krebs lui-même (succinate déshydrogénase) et la chaîne respiratoire. La B₂ intervient enfin dans le catabolisme des bases puriques, l'érythroïse, le métabolisme du fer, la régulation de l'homocystéinémie, le potentiel antioxydant et la vision nocturne.

Manifestations pathologiques d'un déficit

Ce sont des signes cutanéomuqueux, comme une dermite séborrhéique de la face, une chéilite, une perlèche, une glossite ; des signes oculaires, photophobie, larmolement, hypervascularisation conjonctivale qui peut envahir la cornée. L'anémie est fréquente, mais son mécanisme encore discuté : rôle direct de la B₂ dans l'érythroïse ou déficit en fer par altération de son absorption et de sa mobilisation à partir de la ferritine. Une acidurie dicarboxylique extériorise le défaut de β-oxxydation mitochondriale des acides gras. Lors de carences expérimentales il a été observé une atteinte hépatique. Chez l'homme, il est décrit une anémie sévère, normochrome et normocytaire, avec réticulopénie et une neuropathie périphérique lentement réversible après administration de riboflavine [2].

Évaluation du statut vitaminique

Le dosage global peut être fait par fluorimétrie, méthode sensible, mais peu spécifique. Il en est de même des méthodes microbiologiques. Les techniques chromatographiques actuelles

permettent de doser séparément la riboflavine et ses cofacteurs. Les normes plasmatiques, en $\mu\text{g/l}$, sont de $34,9 \pm 7$ pour le FAD, $5,6 \pm 0,98$ pour le FMN et de $7,62 \pm 1,37$ pour la riboflavine. Dans le sang total, le taux de FAD est de $108 \pm 18 \mu\text{g/l}$. La méthode la plus utilisée encore aujourd'hui est la mesure d'activité de la glutathion réductase érythrocytaire, avant et après adjonction de FAD ; chez le sujet normal, le rapport (*erythrocyte glutathione reductase activation coefficient* [EGRAC]) entre ces deux valeurs est inférieur à 1,30 [2].

Étiologies des carences en riboflavine

Carence d'apport

Dans les pays du tiers-monde, la carence en B_2 est associée à la MPE [30]. Les carences touchent plus les groupes à risque comme les femmes enceintes ; un risque malformatif est bien démontré expérimentalement mais est discuté chez l'homme en raison des carences fréquemment associées. Le nouveau-né de mère carencée l'est aussi, de même que le nourrisson allaité [29]. Dans les pays industrialisés, un déficit d'apport peut être observé chez les végétaliens ; l'importance du lait et des laitages est attestée par une étude américaine qui montre que l'EGRAC est à 1,09 quand la consommation de lait est supérieure ou égale à 720 ml/j et devient pathologique au-dessus de 1,37 lorsqu'elle est inférieure à 240 ml/j. En France, les études INCA 1 et 2 et l'étude Fantino – 0 à 3 ans – [5, 13] n'indiquent pas que les enfants et les adolescents soient des groupes à risque. En Angleterre, le statut en B_2 est une source de préoccupation chez les adolescents et les personnes âgées ; cependant, les discordances entre apports alimentaires et marqueurs biologiques suggèrent que, soit les besoins sont plus élevés qu'on ne l'a estimé, soit les seuils biochimiques de déficience sont inappropriés [29].

Déficits d'origine pathologiques

En dehors de l'alcoolisme, différentes pathologies peuvent en être responsables qui sont rencontrées chez l'enfant : mucoviscidose [31], malabsorptions digestives, hémodialyse, photothérapie, NPE non supplémente, baisse des cofacteurs flaviniques lors de l'hypothyroïdie [1, 2].

Vitaminodépendances

Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases (DMACD)

Il concerne le métabolisme des acides gras, de plusieurs acides aminés et de la choline par déficit de deux flavoprotéines mitochondriales, la flavoprotéine de transfert d'électrons (FTE) et la FTE ubiquinone oxydoréductase (FTE-QO). Le tableau comporte vomissements cycliques, épisodes d'encéphalopathie aiguë et de déficit musculaire pouvant s'accompagner de myoglobulinurie. Biologiquement, il existe une acidurie organique et un profil d'acylcarnitines plasmatiques caractéristique de DMACD. Un traitement par doses pharmacologiques de B_2 permet de corriger manifestations cliniques et biologiques [32].

Déficit en glutaryl-CoA déshydrogénase

Quelques cas de formes vitaminodépendantes ont été rapportés [33], pouvant permettre d'éviter la survenue d'une encéphalopathie sévère.

ANC et principales sources alimentaires

Lait et laitages sont les sources essentielles dans les pays occidentaux (respectivement 51 % et 36 % des apports) ; viande, poisson et certains fruits et légumes (en particulier ceux de couleur vert foncé) en constituent aussi de bonnes sources [1, 7].

Traitement

Traitement préventif

Il repose sur un régime équilibré, en particulier un apport suffisant de laitages. Dans certaines pathologies mentionnées ci-dessus une supplémentation peut être utile ou nécessaire.

Traitement curatif

Des doses de 30 à 50 mg/j sont indiquées dans les situations de déficit avec expression clinique (anémie, dermite, stomatite, neuropathie). Dans les vitaminodépendances les doses peuvent atteindre 300 mg/j.

“ Points essentiels

La riboflavine est présente dans de nombreux aliments, mais ses sources essentielles dans les pays occidentaux sont le lait et les laitages.

Par ses cofacteurs, FMN et FAD, elle intervient dans de multiples réactions de déshydrogénation, dans le métabolisme des acides gras et de quatre acides aminés essentiels, ainsi qu'au niveau du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire.

On insiste aujourd'hui sur son rôle dans le métabolisme du fer, l'érythropoïèse, le maintien de l'homocystéinémie à des valeurs suffisamment basses.

En dehors de carences consécutives à une malnutrition protéinoénergétique, des déficits peuvent être observés dans les maladies digestives chroniques, la mucoviscidose, le végétarisme.

Des maladies métaboliques héréditaires, affectant les réactions enzymatiques dans lesquelles intervient la riboflavine, peuvent s'avérer sensibles à des doses pharmacologiques de vitamine B_2 , ce qui change de façon radicale le pronostic de certaines de ces affections.

■ Vitamine PP ou niacine

Généralités

Une des premières descriptions de la pellagre a été faite par Roussel dans son traité *Pellagre et pseudo-pellagres* [34]. Les statistiques de mortalité américaine de 1906 à 1982 montrent que la pellagre était en 1929 la huitième cause de mortalité dans les états du sud des États-Unis. La vit PP est le précurseur de deux cofacteurs majeurs, le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) et son dérivé phosphorylé le NADP.

Rappel métabolique

Hydrosoluble, la niacine comporte en fait deux composés, l'acide nicotinique et le nicotinamide, ce dernier différant du précédent par le remplacement d'un groupe OH par un NH_2 .

Absorption et transport

Dans les produits animaux elle se trouve principalement sous forme de NAD et de NADP, alors que dans les céréales, surtout le maïs, elle est sous forme d'un glycoside de l'acide nicotinique, la niacytine, dont seule une fraction est hydrolysée, le reste n'étant pas biodisponible [2]. L'absorption de la niacine est rapide ; elle est captée par les érythrocytes et les hépatocytes pour être transformée en NAD et NADP. Une glycohydrolase peut retransformer NAD et NADP en niacine qui recircule pour être distribuée aux tissus pour leur synthèse propre de NAD et NADP.

Synthèse endogène

Lorsque le métabolisme du tryptophane vers l'acétyl-CoA est saturé, une Try-oxygénase intervient qui le transforme en nicotinamide (60 mg \rightarrow 1 mg de nicotinamide). On ignore l'importance de cette synthèse endogène, mais l'exemple de la maladie de Hartnup, où le défaut de Try s'accompagne de signes de carence en niacine, montre son rôle probablement important dans certaines situations de dénutrition [1, 2].

Modes d'action

Comme la B₂, la PP intervient dans le métabolisme producteur d'énergie. Le NAD est le cofacteur de nombreuses déshydrogénases de la lipolyse, de la glycolyse et du cycle de Krebs dans des réactions productrices d'énergie. Le NADP peut intervenir lui aussi comme cofacteur de déshydrogénases, notamment dans le catabolisme du glucose par la voie des pentoses ; mais il peut intervenir, à l'inverse, sous forme de NADPH₂, comme coenzyme de réductases dans des réactions de synthèse des acides gras, de la glutathion réductase et de la dihydrofolate réductase (cf. B₉) consommatrices d'énergie. Par ailleurs, le NAD peut transférer l'adénosine diphosphate (ADP)-ribose sur des récepteurs protéiques impliqués dans la réplication et la réparation de l'ADN ; ceci lui confère une fonction de protection vis-à-vis des cancers.

Manifestations pathologiques d'un déficit

La pellagre réalise le tableau des « 3D » : dermatose, diarrhée, démence. Les signes cutanés sont les premiers à apparaître dans 80 % des cas. Il s'agit d'érythème des parties exposées, bilatéraux, symétriques, à limites nettes, pouvant être le siège de vésicules, de bulles et d'œdème. Puis la peau desquamée, devient brunâtre, sèche, rugueuse et atrophique. Les signes digestifs sont une stomatite avec une muqueuse rouge, une langue œdématiée et douloureuse, une dysphagie, des gastralgies. Une diarrhée chronique ou récurrente peut devenir sanglante et constituer un signe de gravité. Les signes neuropsychiatriques comportent d'abord des céphalées, une anxiété, des insomnies. Le tableau s'aggrave avec des hallucinations, un syndrome confusionnel, une démence. S'y associe souvent une neuropathie périphérique, surtout en cas d'éthylisme.

Évaluation du statut vitaminique

Les dosages sanguins d'acide nicotinique et de nicotinamide n'ont pas d'intérêt car très vite transformés en NAD et NADP, leurs concentrations sont très faibles (acide nicotinique < 0,05µg/ml). Le NAD érythrocytaire pourrait être un meilleur indicateur. On peut utiliser le dosage de métabolites urinaires comme le méthylnicotinamide (N > 2,4 mg/24 h ou > 1,6 mg/g de créatinine) [2]. On peut aussi utiliser le test de charge en nicotinamide (50 à 200 mg per os) : en l'absence de déficit 50 % à 60 % de la dose sont excrétés dans les urines de 24 heures sous forme de différents métabolites. Le test de charge en Try (2 à 5 g per os) : en l'absence de déficit on observe une excrétion urinaire de méthylnicotinamide. La vit PP est rarement évaluée dans les enquêtes nutritionnelles et on dispose de peu de données sur les apports alimentaires et le statut biologique. Dans une enquête réalisée en Bourgogne, les apports étaient entre 50 % et 80 % des ANC [1].

Étiologies des déficits en niacine

Carences d'apport

Fréquentes dans les milieux pauvres au XIX^e siècle en Espagne, Italie, France (Landes, Hautes-Pyrénées, Lauragais), dans le sud des États-Unis, elle a pratiquement disparu des pays industrialisés [34, 35]. Elle reste fréquente en Inde, en Chine et en Afrique [1]. Des épidémies de pellagre surviennent dans les camps de réfugiés ou dans les populations déplacées du fait de conflits ou de catastrophes naturelles [36].

Maladie de Hartnup

Maladie génétique, récessive autosomique, caractérisée par une importante fuite urinaire d'acides aminés neutres dont le Try, elle est due à l'inactivité d'un transporteur situé à la membrane apicale des entérocytes et des cellules tubulaires rénales [37]. Il en résulte un tableau clinique et biologique proche de la pellagre, mais de sévérité variable : certains sujets déficitaires peuvent présenter des lésions cutanées typiques, des épisodes d'ataxie ou d'autres symptômes neurologiques et

psychiatriques, mais d'autres sujets peuvent rester asymptomatiques. Le diagnostic est facilement confirmé par l'hyperaminoacidurie massive et l'hypoaminoacidémie qui ne concernent que les acides aminés neutres, dont le Try.

Autres pathologies

L'anorexie mentale, la maladie de Crohn, la maladie cœliaque, les tumeurs carcinoïdes, peuvent être responsables d'un déficit en niacine ; de même, certains déficits peuvent être induits par certains médicaments comme l'isoniazide [1, 2].

ANC et principales sources alimentaires

Présente dans tous les aliments, la vit PP est surtout abondante dans les viandes, les poissons, les céréales complètes et les champignons [7].

Traitement

Préventif

Il repose sur une alimentation diversifiée. Aux États-Unis l'enrichissement systématique des farines a contribué à l'éradication de la carence dans les états du Sud. Dans la maladie de Hartnup 50 à 100 mg/j permettent de prévenir les manifestations cliniques.

Curatif

Nicotinamide per os à raison de 300 à 500 mg/j jusqu'à guérison clinique ; chez l'enfant 40 à 200 mg/j. Par voie intraveineuse, 25 mg 2 à 3 fois par jour chez l'adulte.

“ Points essentiels

Par ses deux cofacteurs, NAD et NADP, la vitamine PP intervient dans un très grand nombre de réactions d'oxydoréduction.

Ses sources essentielles sont la viande, le poisson, le pain, les pommes de terre ; la vitamine PP peut être synthétisée en partie à partir du tryptophane, mais en très faible proportion, insuffisante à assurer les besoins.

La pellagre, fréquente jusqu'au début du XIX^e siècle dans les milieux pauvres du sud de la France, y a totalement disparu aujourd'hui ; elle reste fréquente dans le tiers-monde, en particulier dans les camps de réfugiés et de populations déplacées.

Un déficit en vitamine PP peut être observé dans certaines pathologies digestives chroniques, l'anorexie mentale, le Sida, ou au cours de certains traitements (isoniazide).

La maladie de Hartnup, affection génétique due à une malabsorption digestive et une perte urinaire des acides aminés neutres, dont le tryptophane, génère un tableau proche de celui de la pellagre.

■ Vitamine B₆ ou pyridoxine

Généralités

Elle intervient dans plus de 100 réactions enzymatiques différentes [1, 38], dont une majorité concerne les acides aminés, dans l'immunité, l'hématopoïèse ; son déficit peut être impliqué dans les PCV, certaines maladies neurologiques et plusieurs MMH B₆ dépendantes. À côté de la pyridoxine (forme alcool) existent l'aldéhyde (pyridoxal) et l'amine (pyridoxamine), toutes trois présentes dans les aliments, hydrosolubles et pouvant être phosphorylées en pyridoxal phosphate (PP) forme coenzymatique active [1, 2].

Rappel métabolique

Absorption et transport

L'absorption a lieu dans le jéjunum par diffusion passive non saturable. Sous ses trois formes elle pénètre dans les hépatocytes pour être phosphorylée ; dans le sang elle circule sous les deux formes phosphorylée et déphosphorylée. La B₆ est captée dans les tissus périphériques qui assurent leur synthèse propre de coenzyme actif. Il existe de faibles réserves (pour une durée de 3 à 6 semaines) surtout sous forme liée à la glycogène phosphorylase musculaire.

Mécanismes d'action

Transaminations : le PP est le coenzyme de toutes ces réactions dont les deux plus importantes, la transaminase glutamique pyruvique (TGP) (ou alanine aminotransférase [ALAT]) et la transaminase glutamique oxaloacétique (TGO) (ou aspartate aminotransférase [ASAT]), sont nécessaires à la synthèse et au catabolisme de la plupart des acides aminés.

Autres activités enzymatiques : déshydrogénases (ex : désamination de la sérine), transsulfurases (ex : cystathionine-synthétase et cystathionase pour la synthèse de la cystéine), décarboxylases (ex : pour la synthèse des neuromédiateurs), transférases (synthèse de la glycine), synthétase (1^{re} étape de la synthèse de l'hème), glycogène phosphorylase, cynuréninase.

La B₆ interfère aussi avec les macromolécules comme les récepteurs hormonaux (stéroïdes), participe à la régulation de l'immunité (liaison étroite avec le domaine D1 de la molécule de CD4) et a une fonction antioxydante [38].

Manifestations pathologiques d'un déficit

Les signes sont peu spécifiques et apparaissent en 2-3 semaines lors de carences expérimentales [1, 2] :

- signes cutanéomuqueux : dermite séborrhéique, périorificielle ; glossite, chéilite ;
- signes neuropsychiques : asthénie, dépression, irritabilité. Les signes neurologiques sont plus tardifs sous forme d'une polynévrite distale avec paresthésies, douleurs, amyotrophie, troubles vasomoteurs, abolition des ROT ; chez l'enfant on observe une irritabilité, des troubles du sommeil, une diminution de la force musculaire, des convulsions [38] ;
- signes hématologiques et immunologiques : anémie sidérolastique, anomalies des immunités cellulaire et humorale [1] ;
- sur le plan biologique on note une excrétion urinaire anormale d'acide xanthurénique (A.Xa), une augmentation des concentrations plasmatiques de glycine, thréonine, sérine et homocystéine totale.

Évaluation du statut vitaminique

Dosage du PP qui est abaissé en cas de déficit en B₆ ; la norme est supérieure ou égale à 45 nmol/l ; entre 20 et 45 : valeur marginale ; en dessous de 20 : déficit avéré [39].

Épreuves fonctionnelles :

- in vitro : mesure de la TGO érythrocytaire avant et après adjonction de PP ; le coefficient doit être inférieur à 1,7 [1] ;
- in vivo : dosage de l'A.Xa urinaire qui dépasse 20 mg/24 h après charge en Try (du fait du défaut d'activité de la cynuréninase qui est B₆ dépendante [1]).

Étiologies des carences en pyridoxine

Défaut d'apport

Ils sont plus fréquents dans le tiers-monde dans le cadre de la MPE ; ils sont exceptionnels dans les pays développés, en dehors de groupes à risque (alcoolisme, tabagisme, végétaliens, personnes âgées).

Déficits d'origine pathologique

En dehors de l'alcoolisme, certaines causes concernent les enfants : retard de croissance intra-utérin (RCIU), hémodialyse, maladie coeliaque, NPE non supplémentée, traitements par isoniazide, D-pénicillamine, théophylline, vigabatrin [38].

Vitaminodépendances

Nous ne ferons que les citer : homocystinurie (50 % des cas), hyperornithinémie (5 % des cas), acidurie xanthurénique, hyperprolinémie type 1, oxaluries types 1 et 2, hypophosphatase, anémie sidérolastique par déficit en δ-aminolévulinate synthétase (90 % des cas), convulsions pyridoxinodépendantes, convulsions pyridoxalphosphate dépendantes [38].

ANC et sources alimentaires

La vit B₆ est présente dans de nombreux aliments, les sources les plus importantes étant la viande, le poisson et le foie (0,85 à 1,1 mg/100 g). Les produits laitiers contiennent en plus faible quantité. À l'exception de la banane, du chou-fleur et du haricot vert (0,2 à 0,5 mg/100 g), la plupart des fruits et légumes n'en apportent que très peu [7].

Traitement

Préventif

Il repose sur une alimentation équilibrée. Dans les groupes à risque, on peut proposer une supplémentation de 10 à 50 mg/j, 8 à 10 µg/kg/j chez le nourrisson et l'enfant [1, 38].

Curatif

On utilise 100 à 150 mg/j chez l'adulte, de 5 à 10 mg/kg/j chez l'enfant [1, 38]. Dans les vitaminodépendances, les doses efficaces sont très variables, de 25 à 500 mg selon les indications et les maladies. Dans les convulsions pyridoxino- et pyridoxalphosphate dépendantes on utilise le PP [40].

“ Points essentiels

La pyridoxine est impliquée dans plus de 100 réactions enzymatiques, en particulier dans le métabolisme des acides aminés, mais aussi la glycogénolyse, la synthèse de neuromédiateurs, le fonctionnement de récepteurs hormonaux, l'immunité, la protection contre les radicaux libres.

Ses sources alimentaires majeures sont la viande, le poisson, le foie, à un moindre degré les laitages et les céréales.

En dehors de l'alcoolisme, certaines pathologies comme des maladies digestives chroniques, certains traitements comme l'hémodialyse, les nutrition parentérales incorrectement supplémentées et certains médicaments peuvent être à l'origine de déficits en vitamine B₆.

Un nombre important de pathologies génétiques peuvent s'avérer « B₆ dépendantes », comme certaines convulsions néonatales sévères, homocystinuries, oxaluries, une anémie sidérolastique ; leur connaissance est importante en raison de l'efficacité fréquente de la pyridoxine administrée à doses pharmacologiques et de façon chronique.

■ Vitamine B₈ ou biotine

Généralités

La toxicité du blanc d'œuf cru utilisé comme seule nourriture chez le rat a été rattachée à la séquestration de la biotine par une glycoprotéine thermolabile en 1940, mais les fonctions de la B₈ comme cofacteur des carboxylases n'ont été bien comprises qu'en 1976.

“ Points essentiels

Grâce à un recyclage très efficace par la biotinidase, la carence en biotine est très rare.

Un déficit peut être observé chez des consommateurs abusifs de blanc d'œuf cru (séquestration de la B₈ par l'avidine), les nutritionnements parentéraux où elle a été « oubliée », l'hémodialyse, des maladies digestives chroniques.

La signification d'un statut insuffisant durant la grossesse est aujourd'hui discutée.

Les manifestations pathologiques sont cutanéomuqueuses (dermatite périorificielle, conjonctivite, alopecie), neuropsychiques (hypotonie, convulsions, ataxie, retard mental) et biologiques (acidocétose et acidurie organique).

L'intérêt pour la vitamine B₈ a été relancé par la description de deux maladies génétiques « dépendantes de la biotine », en particulier le déficit en biotinidase, affection aussi fréquente que la phénylcétonurie (1/16 000 naissances), dépistable à la naissance et efficacement traitée par des doses pharmacologiques de biotine.

Rappel métabolique

Absorption, transport et recyclage

Dans les aliments la B₈ est sous deux formes, libre et liée aux protéines ; cette dernière doit être libérée par des peptidases, puis par la biotinidase (hydrolyse de la biotinyL-L-lysine ou biocytine) pour être absorbée. Dans le plasma, 80 % de la biotine est libre, le reste étant lié aux protéines [41]. Dans l'organisme, la biotinidase permet un recyclage de la biotine à partir des protéines qui en contiennent, comme les holocarboxylases [41].

Mécanismes d'action et fonctions

Cofacteur de quatre carboxylases :

- l'acétyl-CoA-carboxylase dont la forme cytoplasmique permet la 1^{re} étape de la synthèse des acides gras (malonyl-CoA) et la forme mitochondriale régule leur oxydation [41] ;
- les trois autres carboxylases (propionyl-CoA, β -méthylcrotonyl-CoA et pyruvate-carboxylase) contrôlent pour les deux premières une étape du métabolisme de cinq acides aminés essentiels, pour la dernière le « remplissage » du cycle de Krebs (fonction anaplerotique).

Elle a un rôle dans les fonctions immunitaires et la régulation des multiplications cellulaires [41].

Manifestations pathologiques d'un déficit

Déficits sévères

Signes cutanéomuqueux : dermatite périorificielle, conjonctivite, alopecie, infections cutanéomuqueuses.

Signes neuropsychiques : hypotonie, ataxie, convulsions, retard mental chez les nourrissons et enfants.

Signes biologiques : acidocétose, acidurie organique de profil caractéristique [41, 42].

Déficits chroniques

Chez les adolescents et adultes grands consommateurs de blancs d'œuf crus on observe des cheveux clairsemés et décolorés, un exanthème squameux, séborrhéique autour du nez, des yeux et de la bouche, ainsi que des troubles neuropsychiques (dépression, hallucinations, paresthésies distales).

Déficits légers

Ces déficits ne sont pas exceptionnels et sont observés dans certaines populations (femmes enceintes, alcooliques, maladies de Crohn) ; leurs conséquences possibles à long terme sont aujourd'hui discutées [41].

Évaluation du statut nutritionnel

Le dosage de la biotine n'étant pas fiable, on a recours au dosage de l'acide 3-hydroxy-isovalérique urinaire qui s'avère un indicateur précoce et sensible d'un déficit éventuel. Les valeurs normales sont de $110 \pm 40 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$ (extrêmes : 77 à 195) [41].

Étiologies des carences en biotine

Carences d'apport

Il s'agit de situations exceptionnelles, comme celles des sujets très grands consommateurs de blancs d'œuf cru, de NPE prolongées (3 à 6 mois) sans B₈ [1] à l'origine de carences sévères.

Pathologies diverses

Alcoolisme, pathologies gastriques et maladie de Crohn, traitements anticonvulsivants prolongés (primidone, phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) peuvent entraîner un déficit en biotine. Dans l'hémodialyse chronique, des tableaux d'encéphalopathie et de neuropathie répondant à la B₈ ont été rapportés [41]. Au cours de la grossesse un statut déficitaire est souvent observé dont les implications pathologiques sont encore discutées [41].

Déficit en biotinidase

Un déficit profond (< 10 % de la normale) entraîne un tableau sévère en raison du rôle de cette enzyme dans l'absorption et le recyclage de la biotine [41]. Le tableau clinique est toujours amélioré par la biotine à doses pharmacologiques (2 à 10 mg/j) ; cependant, les déficits auditif, visuel, et psychomoteur ne sont pas toujours réversibles. Certains enfants ne développent des signes cliniques que plus tard dans l'enfance ou l'adolescence ; la symptomatologie est alors moins évocatrice, avec déficit moteur, paraplégie spastique, perte d'acuité visuelle ou scotome [42]. La fréquence du déficit en biotinidase est de 1/16 000 naissances, similaire à celle de la phénylcétonurie et son dépistage néonatal systématique est réalisé dans certains pays.

Déficit en holocarboxylase-synthétase

Le déficit génétique de cette enzyme entraîne un déficit des quatre carboxylases ayant la biotine comme cofacteur. Le niveau de sensibilité à des doses pharmacologiques de biotine est variable, certains malades ne répondant que partiellement malgré des doses quotidiennes allant jusqu'à 100 mg.

ANC et sources alimentaires

La biotine est présente dans tous les aliments, les aliments les plus riches étant le foie, le jaune d'œuf, les féculents, le lait et les fromages, alors que la plupart des légumes n'en contiennent que peu [7].

Traitement

Préventif

Il repose sur une alimentation équilibrée. Dans certaines pathologies chroniques une supplémentation médicamenteuse peut être proposée (2 à 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$). Dans les vitaminodépendances le traitement peut être préventif quand le diagnostic est le fait d'un dépistage néonatal (déficit en biotinidase). Les doses à utiliser sont pharmacologiques, de 2 à 10 mg/j dans le déficit en biotinidase, 10 fois plus élevées (voire plus) dans le déficit en holocarboxylase-synthétase.

Curatif

Dans les carences d'apport, les doses sont de 30 µg/kg/j chez l'enfant, de 5 µg/kg/j chez l'adulte. Pour les vitaminodépendances, les doses peuvent aller de 10 à 100 mg/j.

■ Vitamine B₉ ou folates

Généralités

La vit B₉ correspond à un groupe de substances, les folates (du latin « folium », en raison de leur abondance dans les légumes à feuilles). Ils dérivent de l'acide folique, ou ptéroylmonoglutamique, lui-même très peu présent dans l'organisme et les aliments. Produit par synthèse, très peu onéreux, d'excellente biodisponibilité, l'acide folique est utilisé pour les suppléments, l'enrichissement des céréales en Amérique du Nord et la thérapeutique. Les dérivés réduits, dihydrofolate (DHF) et tétrahydrofolate (THF) sont les principales formes actives.

Rappel métabolique

Absorption et transport

Plusieurs acides glutamiques en s'enchaînant au noyau ptéroylglutamique forment des polyglutamates qui constituent la majorité (90 %) des folates présents dans les aliments. Pour être absorbés ils doivent être préalablement transformés en monoglutamates par une déconjugase spécifique. L'absorption se fait grâce à un récepteur spécifique [2] ; dans l'entérocyte, les folates sont réduits et méthylés en méthyltétrahydrofolate (MTHF), qui est la forme circulante majeure. La captation cellulaire met en jeu deux transporteurs, la *folate binding protein* (FBP), qui transporte préférentiellement les folates oxydés (acide folique) et le transporteur de folates réduits (RFC) [2]. Dans les cellules, les folates subissent une « polyglutamation » (en majorité pentaglutamates) permettant la rétention intracellulaire des folates dont le foie est l'organe de réserve essentiel ; ceux-ci sont relativement faibles (5 à 15 mg) compte tenu des besoins quotidiens (300 µg/j) et s'épuisent en 4 mois en moyenne.

Mécanismes d'action et fonctions

Pivot d'un cycle complexe, le méthyltétrahydrofolate (MTHF) se comporte comme un transporteur d'unités monocarbonées ; les groupes transférés peuvent être de type formyl (CHO), formimino (CH = NH), hydroxyméthyl (CH₂-OH) ou méthyl (CH₃) [1, 2].

Métabolisme des acides aminés

Le THF permet le catabolisme de l'histidine, de la glycine et l'interconversion glycine-sérine. Une fonction majeure est la resynthèse de la méthionine (MÉT) à partir de l'homocystéine qui implique aussi la vit B₁₂ [2, 43]. À côté du rôle majeur de la MÉT et de son métabolite la S-adénosylméthionine pour la synthèse de protéines et de neuromédiateurs, la réduction de l'homocystéinémie apparaît comme un élément important dans la prévention à long terme des PCV [2].

Synthèse des purines et pyrimidines

Les folates participent à la synthèse des purines (par le formyl-THF), donc des acides nucléiques, et à la synthèse de l'acide thymidylique, nucléotide pyrimidique de l'acide désoxyribonucléique (ADN) (par le méthylène THF). Du fait de ces rôles, les folates facilitent les mitoses, en particulier celles des cellules à multiplication rapide (cellules hématopoïétiques, entérocytes), l'embryogenèse, la croissance [1, 2]. Les folates contribuent aussi à la réparation de l'ADN, au maintien de son intégrité. Enfin, ils jouent un rôle important dans sa méthylation et, de ce fait, dans la régulation de l'expression génique [1, 2, 44]. Ils participent aussi à l'immunité cellulaire et humorale.

Manifestations pathologiques d'un déficit

Déficit chronique

Signes généraux : asthénie, anorexie, ralentissement de la croissance.

Signes hématologiques : anémie mégalo-blastique, qui peut être normocytaire en cas de carence martiale associée ; leucopénie avec neutrophiles hypersegmentés, thrombopénie [1].

Signes neuropsychiques : troubles du sommeil, de la mémoire, irritabilité ; neuropathie périphérique, syndrome cérébelleux, convulsions, retard mental [1].

Carence aiguë

Le tableau peut être celui réalisé par un apport excessif d'un antifolate comme le méthotrexate : nausées, diarrhée, ulcérations des muqueuses oropharyngées, dermite, purpura thrombopénique [1].

Conséquences possibles d'un déficit modéré

Chez une femme enceinte, génétiquement prédisposée, un statut insuffisant en début de grossesse peut provoquer un défaut de fermeture du tube neural (DFTN), un spina bifida ou une anencéphalie [2, 44]. Plus tard, il peut favoriser une prématurité [2]. Un déficit de folates entraîne une augmentation de l'homocystéinémie avec risque accru de PCV [2], un déficit cognitif plus rapide chez les personnes âgées [2], une augmentation du risque de cancer colorectal [2].

Évaluation de l'état nutritionnel

Les folates peuvent être dosés dans le plasma et les érythrocytes, ce dernier dosage donnant une meilleure idée du statut réel, mais ne chutant qu'après une durée de restriction d'apport de 17 semaines ; les valeurs normales sont supérieures ou égales à 160 µg/l ; des valeurs comprises entre 140 et 160 sont considérées comme marginales, des valeurs inférieures à 140 traduisent un déficit avéré. Le taux plasmatique, reflet des apports récents, est normalement supérieur ou égal à 6 µg/l ; il est marginal entre 3 et 6 et déficitaire en dessous de 3 µg/l ; il chute 3 semaines après le début d'une carence ; le taux de folates du liquide cérébrospinal (LCS) est 3 à 4 fois supérieur au taux plasmatique et doit être évalué dans certaines pathologies [45]. On n'utilise plus guère aujourd'hui le test à l'acide formiminoglutamique (FIGLU) après charge orale en histidine ou le test de dU-suppression [1, 2].

Étiologies des déficits en folates

Carences d'apport

Dans les pays en voie de développement, la carence s'observe dans le cadre de la MPE et de carences multiples ; elle concerne plus le jeune enfant et la femme enceinte au 3^e trimestre de la grossesse (25 % des grossesses) [1]. Dans les pays industrialisés, l'anémie mégalo-blastique ne s'observe plus que chez les femmes ayant des facteurs de risque associés. Le problème majeur reste celui des malformations, en particulier des DFTN (1/1 000 naissances) et de leur prévention chez les femmes en âge de procréer [2, 44]. Le caractère familial et le rôle de la génétique, en particulier de certains polymorphismes de gènes impliqués dans le métabolisme des folates (ex : MTHF réductase) est démontré, de même que l'efficacité préventive d'une supplémentation très précoce en acide folique, débutée avant même la grossesse, à raison de 4 ou 5 mg/j chez les femmes à risque et de 400 ou 500 µg/j chez toutes les femmes en âge de procréer. L'efficacité préventive spectaculaire d'un enrichissement systématique des farines, devenu obligatoire aux États-Unis et au Canada depuis 1998, est aujourd'hui confirmée. Cependant, les risques possibles de cet enrichissement systématique pour certains segments de la population (augmentation du risque de cancer colorectal chez les sujets porteurs de polypes, de détérioration plus rapide des capacités cognitives chez les personnes âgées ayant un déficit en vit B₁₂) amènent aujourd'hui à rester prudents et à

attendre les résultats de nouvelles études avant de décider, en France et en Europe, d'un tel enrichissement systématique [44].

Chez les adultes, un apport insuffisant de folates est mis en cause dans une augmentation du risque de certains cancers, comme les cancers du sein et colorectal. Chez les personnes âgées la carence est fréquente et sa correction susceptible de limiter les détériorations cognitives, sous réserve d'un statut vitaminique B₁₂ satisfaisant [2]. Chez le nouveau-né prématuré ou dysmature, les besoins accrus par une croissance rapide ont amené à augmenter la teneur des laits pour prématurés en acide folique [2].

Situations pathologiques particulières

Pathologies acquises

Il s'agit des affections intestinales chroniques, des affections malignes et de certaines anémies chroniques (par augmentation des besoins), des déficits en vit B₁₂ (du fait des interactions folates-B₁₂) ; les NPE mal supplémentées peuvent entraîner des déficits en folates.

Malabsorption congénitale de folates

Maladie autosomique récessive rare, elle est due au défaut d'un transporteur spécifique des folates couplé aux protons (TFCP) ; à la malabsorption s'ajoute un défaut de transfert des folates dans le système nerveux central (SNC). Le tableau associe anémie mégalo-blastique, déficit immunitaire (infections), diarrhée, convulsions et retard mental. Les folates sanguins et du LCS sont effondrés. Si le diagnostic est fait rapidement l'administration de folates à très fortes doses s'avère efficace [45].

Autres pathologies génétiques des folates

Nous nous contentons de citer les déficits en méthionine-synthétase, en formiminoglutamate transférase, en dihydrofolate réductase, en méthylène-THF-réductase (MTHFR) ; dans ces deux dernières affections le traitement par fortes doses de folates peut s'avérer efficace, associées, le cas échéant, à d'autres vitamines (B₆, B₁₂ et bétaïne dans le déficit en MTHFR).

ANC et sources alimentaires

Les aliments les plus riches (100 à 200 µg/100 g) sont certains légumes à feuilles (épinard, cresson, chicorée, pissenlit, mâche), les graines (noix, châtaigne, pois chiche), les fromages affinés. Viennent ensuite les autres légumes à feuilles, les légumes verts et les fruits. En revanche, pomme de terre, riz, pâtes, laitages frais, viande et poisson en contiennent peu (5 à 10 µg/100 g) [7].

Traitement

Préventif

Il repose sur une alimentation diversifiée, riche en légumes verts. La prévention des DFTN nécessite un apport optimal de folates grâce à une consommation suffisante de légumes verts, mais aussi de graines (noix, châtaigne, pois chiche), d'œufs, de fromages et de fruits. En cas de grossesse programmée il faut assurer une supplémentation médicamenteuse commencée 8 semaines avant (en pratique dès l'arrêt de la contraception) et poursuivie 8 semaines après la conception, à raison de 400 µg/j d'acide folique. Chez les femmes à risque (grossesse antérieure avec DFTN), la posologie doit être portée à 5 mg/j. Dans les traitements anticancéreux utilisant de très fortes doses de méthotrexate, le dérivé 5-formyl-THF (acide folinique) est préféré.

Curatif

L'anémie mégalo-blastique est traitée par 10 à 20 mg/j d'acide folique. En cas de carence par malabsorption, on a recours à des doses plus élevées (40 mg/j), voire à la voie parentérale. Certaines maladies génétiques de l'absorption ou du métabolisme peuvent être efficacement traitées par de très fortes doses d'acide folique ou folinique.

“ Points essentiels

Les sources alimentaires essentielles des folates sont les légumes à feuilles, les graines (fruits à coque, pois chiche), l'ensemble des légumes verts et les fruits, malheureusement insuffisamment consommés.

Les folates jouent un rôle majeur dans le transfert des groupes monocarbonés indispensables à la méthylation des acides aminés, des protéines, de l'ADN et, par voie de conséquence aux multiplications cellulaires, à l'embryogenèse, l'hématopoïèse, la croissance, l'immunité, au maintien de l'homocystéinémie à des valeurs suffisamment basses ; à moyen et long terme, pour l'ensemble de la population ils permettent d'aider à la prévention de pathologies cancéreuses, cardiovasculaires et dégénératives.

Un problème, encore très mal résolu en pratique aujourd'hui, est celui de la prévention des défauts de fermeture du tube neural grâce à une supplémentation en acide folique débutée 8 semaines avant la procréation et poursuivie 8 semaines après celle-ci.

Un enrichissement des farines, tel qu'il est réalisé en Amérique du Nord depuis 10 ans s'est avéré très efficace vis-à-vis des spina bifida, mais semble présenter des risques pour les sujets porteurs de polypes rectocoliques (cancérisation) et les personnes âgées déficitaires en B₁₂ (accélération de la baisse des capacités cognitives).

Les maladies digestives chroniques, l'alcoolisme, les cancers, les anémies chroniques peuvent entraîner des déficits en folates. Plusieurs maladies métaboliques héréditaires sont « vitaminodépendantes » et accessibles à un traitement par acide folique, ou folinique, administré de façon chronique à doses pharmacologiques.

■ Vitamine B₁₂ ou cobalamine

Généralités

Les cobalamines (Cbl) sont au nombre de quatre :

- la cyanocobalamine (CnCb), forme stable, sous laquelle la B₁₂ a été isolée, correspond à une contamination et n'est pas la forme physiologique ;
- l'hydroxocobalamine (OHCbl) qui est la forme naturelle de la B₁₂ (25 % des réserves) ;
- les deux coenzymes actifs : l'adénosylcobalamine (AdoCbl) et la méthylcobalamine (CH₃Cbl).

Rappel métabolique

Absorption et transport

Présentes dans les protéines animales, les Cbl en sont libérées dans l'estomac (acidité, pepsine) et se lient à l'haptocorrine (HC) pour laquelle elles ont une très grande affinité. La dégradation de l'HC par les protéases pancréatiques permet la liaison de la B₁₂ avec le facteur intrinsèque (FI) sécrété par les cellules gastriques pariétales. Le complexe FI-Cbl se fixe au niveau iléal sur un récepteur (cubiline) qui le fait pénétrer dans l'entérocyte où le FI est dégradé. La B₁₂ se fixe alors sur la transcobalamine II (TC II) qui permet son internalisation dans toutes les cellules. Après plusieurs étapes, l'OHCbl est transformée en ses deux cofacteurs, AdoCbl dans le compartiment mitochondrial, méthylCbl dans le compartiment cytosolique. En fait, dans le plasma 80 % à 90 % de la B₁₂ sont liés à l'HC, protéine ubiquitaire présente dans de nombreuses sécrétions (salive, suc gastrique, bile, lait) ; le rôle de l'HC est mal connu ; elle

“ Points essentiels

La vitamine B₁₂ (hydroxocobalamine) est uniquement apportée par les aliments d'origine animale, foie, viande, volaille, poisson, œuf, lait et fromages.

L'exclusion des aliments d'origine animale, y compris du lait et des laitages (végétalisme), est la cause majeure de carences d'apport, à l'origine de pathologies sévères dès la 1^{re} année de vie, chez les enfants de mères végétaliennes. Différentes pathologies gastriques et intestinales, plusieurs maladies génétiques de l'absorption, du transport et du métabolisme des cobalamines, sont à l'origine de déficits portant sur l'ensemble des fonctions de la B₁₂, ou uniquement sur les fonctions de l'un ou de l'autre de ses deux cofacteurs (adénosylB₁₂ et méthylB₁₂).

Le dosage de la B₁₂ plasmatique est un marqueur peu sensible du statut vitaminique. Les deux meilleurs marqueurs sont l'holotranscobalamine et l'acide méthylmalonique plasmatiques. L'homocystéinémie, marqueur de l'activité de la méthylcobalamine, manque de spécificité.

Les manifestations pathologiques principales du déficit en cobalamines sont hématologiques (anémie mégalo-blastique) et neurologiques (neuropathie sensitive, détérioration cognitive).

Dans les malabsorptions, 200 µg de B₁₂ en intramusculaire tous les 2 mois suffisent à la prévention du déficit ; dans certaines maladies métaboliques héréditaires, les doses nécessaires peuvent atteindre 1 000 à 2 000 µg/j à administrer de façon continue.

participe au cycle entérohépatique de la B₁₂ et pourrait participer à son stockage sanguin et hépatique. Le foie est l'organe le plus riche en B₁₂ (60 % de la B₁₂ totale) et les réserves hépatiques suffisent pour 3 ans [2].

Mécanismes d'action et fonctions

L'adénosyl-B₁₂ est le coenzyme de la méthylmalonyl (MM)-CoA mutase qui catalyse la conversion du MM-CoA en succinyl-CoA, qui contribue au fonctionnement du cycle de Krebs. Il s'agit de la voie métabolique finale de quatre acides aminés essentiels, de la chaîne latérale du cholestérol et des acides gras à nombre impair d'atomes de carbone.

La méthyl-B₁₂ est le coenzyme de la méthionine-synthase (MS) qui permet la resynthèse de MÉT à partir de l'homocystéine. Le groupe CH₃ qui est nécessaire est apporté par le MTHF qui régénère lui le THF. En cas de carence en Cbl, les folates se trouvent « piégés » sous forme de MTHF avec défaut de synthèse des bases puriques et pyrimidiques et anomalies de la réplication de l'ADN. Les cellules à renouvellement rapide en souffrent en premier et on explique ainsi l'atrophie des muqueuses et l'anémie mégalo-blastique au premier plan du tableau clinique. Le défaut de MÉT, précurseur de l'adénosylméthionine (qui permet la méthylation de l'ADN, de protéines, de lipides et de différents biofacteurs) joue aussi un rôle négatif aux niveaux cellulaire et cérébral. Enfin, l'excès d'homocystéine, acide aminé pro-oxydant, est un facteur de risque de thrombophilie, de PCV et de complications dégénératives [2, 43].

Manifestations pathologiques d'un déficit

Chez le nouveau-né et le nourrisson

Le nombre non négligeable de mères suivant, avant et durant leur grossesse, un régime végétalien, excluant tout aliment d'origine animale, permet de bien connaître cette pathologie carencielle : irritabilité, apathie, refus de boire, absence de prise pondérale et retard psychomoteur [46]. Le nourrisson qui a été

carencé pendant la vie intra-utérine puis durant l'allaitement, se présente avec une symptomatologie d'anémie macrocytaire arégénérative, un retard psychomoteur, des mouvements anormaux. L'IRM montre une atrophie cérébrale, un défaut de myélinisation ; la résolution des images anormales après traitement ne s'accompagnant pas le plus souvent d'une guérison sans séquelle mentale et neurologique [46].

Chez l'enfant en bas-âge et l'enfant plus âgé

Fatigue, anorexie, arrêt de croissance, anémie macrocytaire, parfois infections, purpura, manifestations neurologiques (en particulier neuropathie sensitive bilatérale des membres inférieurs) s'observent habituellement. Malgré leur caractère héréditaire, les déficits en FI ou en cubiline ne se révèlent qu'entre 1 et 10 ans, parfois même plus tard, en raison des réserves hépatiques en Cbl constituées durant la grossesse [2, 46].

Aux autres âges

Fréquente chez les personnes âgées, chez qui elle est responsable de déficits cognitifs, elle n'est pas exceptionnelle chez la femme enceinte ; en dehors de la situation caricaturale des végétaliennes, on a montré qu'un déficit modéré en B₁₂, révélé par une mesure très sensible de la B₁₂ fonctionnelle (dosage de l'holoTC) pourrait être responsable de 34 % des DFTN persistant au Canada depuis l'enrichissement des farines en acide folique [47].

Évaluation de l'état nutritionnel

Bien qu'il ne s'agisse pas du meilleur marqueur nutritionnel, par manque de sensibilité, le dosage de la B₁₂ plasmatique totale est le plus utilisé en clinique. Sa valeur normale va de 150 à 600 pmol/l. En dessous de 100, un déficit est certain ; entre 100 et 150 se mêlent sujets normaux et carencés. Les marqueurs les plus sensibles sont l'holoTC plasmatique (N ≥ 55 pmol/l) et l'acide méthylmalonique (AMM) urinaire, ou mieux plasmatique (N ≤ 1 µmol/l), AMM très vite augmentée en cas de déficit en B₁₂. L'homocystéinémie (N ≤ 20 µmol/l) dépendant d'autres facteurs, en particulier du statut en folates, manque de spécificité.

Étiologies des déficits en cobalamines

Carences d'apport

La pauvreté et la MPE sont en cause dans les pays du tiers-monde, mais il peut aussi s'agir, dans certains pays, de carences favorisées par des restrictions de nature religieuse. Dans les pays industrialisés seul le végétalisme est en cause.

Malabsorptions

De nombreuses maladies sont en cause : maladie de Biermer et gastrites achlorhydriques non biermériennes (surtout après 60 ans), gastrectomie, syndrome de Zollinger-Ellison, de l'anse borgne, maladie de Crohn, résection iléale.

Maladies génétiques

Altérant l'absorption : déficit en FI, en cubiline (maladie d'Imerslund-Gräsbeck) ou en protéin amnionless [46].

Altérant le transport : déficit en TC II, avec différentes variantes génétiques [46].

Altérant le métabolisme de la B₁₂ : il en existe plusieurs, à différents niveaux, depuis son entrée dans la cellule jusqu'aux sites d'action de ses deux coenzymes actifs. Huit groupes de complémentation ont été décrits (pour cinq d'entre eux le gène en cause est identifié) : AMM de types A, B et H qui résultent d'un défaut dans la synthèse de la seule adénosyl-B₁₂ ; AMM de type C qui résulte d'un défaut du métabolisme de l'OH-B₁₂ elle-même ; AMM de type D en fait hétérogène (répartis entre A, B et C) ; déficit en Cbl de type E, dû à un déficit en méthionine-synthase-réductase (MTRR) ; déficit en Cbl de type G dû à un déficit en méthionine-synthase (MTR) ; AMM de type F, rarissime, correspondant à une séquestration de la B₁₂ dans le

compartiment lysosomal. Dans toutes ces pathologies un traitement continu par B₁₂ à fortes doses, souvent par voie parentérale, peut s'avérer efficace [46].

ANC et sources alimentaires

Les sources alimentaires sont les produits animaux, en particulier les foies de veau (1 000 ng/g), de volailles, les viandes et poissons (10-40 ng/g), les œufs (7-30 ng), les fromages (5-10 ng/g), le lait (3 ng/ml). Les végétaux ayant subi une fermentation bactérienne peuvent en constituer une très petite source parfois utilisée par les végétaliens [7].

Traitement

Préventif

Une alimentation diversifiée, comportant des produits d'origine animale suffit largement aux besoins. Pour des populations à risque (personnes âgées, femmes enceintes) un enrichissement systématique des farines, couplé à l'enrichissement déjà effectué en folates, est discuté en Amérique du Nord, pour améliorer l'efficacité préventive à l'égard des DFTN [47] et prévenir les effets délétères de l'enrichissement isolé en folates chez les personnes déficitaires en B₁₂ [44].

Curatif

Dans les malabsorptions, 200 µg de B₁₂ en intramusculaire tous les 2 mois suffisent. Dans certaines MMH il faut des doses de 1 000 à 2 000 µg/j pour être efficace, en utilisant l'OH-B₁₂, de préférence à la Cn-B₁₂.

■ Vitamine C ou acide ascorbique

Généralités

De structure proche des sucres (hexoses), elle est très hydro-soluble, altérée par l'O₂, altération aggravée par la chaleur et les ions métalliques ; contrairement aux plantes et à la plupart des animaux, l'homme ne dispose pas de l'activité enzymatique nécessaire à la synthèse de la vit C [1, 2, 48]. Du fait de son pouvoir réducteur et de la réversibilité de son oxydation, celle-ci intervient dans des réactions d'hydroxylation, d'oxydoréduction, le métabolisme de l'histamine, les réactions immunitaires, l'inhibition de formation des nitrosamines, le piégeage des radicaux libres [1, 49].

Rappel métabolique

Absorption et transport

L'absorption au niveau du grêle de la forme réduite (acide ascorbique) se fait grâce à deux transporteurs spécifiques (SVCT 1 et 2), alors que celle de la forme oxydée (acide déhydroascorbique) dépend des transporteurs « GLUT ». Les régulations intestinale et rénale permettent de maintenir les réserves en cas d'apports faibles et de limiter l'ascorbémie en cas d'apports élevés [2]. Un grand nombre de cellules accumulent l'ascorbate contre un gradient de concentration, les teneurs les plus élevées étant celles des surrénales, de l'hypophyse, du foie, des reins, des muscles et des leucocytes, très supérieures à celles du plasma.

Mécanismes d'action et fonctions

Ses actions mettent en jeu l'équilibre ascorbate/radical ascorbyle, ce dernier correspondant à une étape d'oxydation intermédiaire entre ascorbate et déhydroascorbate [49].

Synthèse du collagène

L'ascorbate est le cofacteur d'hydroxylation post-traductionnelle de la lysine et de la proline du procollagène en

hydroxylysine et hydroxyproline, indispensables à la stabilisation de la triple hélice du collagène ; cette fonction explique les anomalies du conjonctif, du tissu osseux et des altérations de la cicatrisation observées dans le scorbut.

Autres réactions d'hydroxylation

Synthèse des catécholamines, de la carnitine, de la tyrosine, de l'acide homogentisique, des hormones peptidiques, des hydroxylases dépendant du cytochrome P450 (dégradation de nombreux xénobiotiques).

Autres actions métaboliques

Réduction de la synthèse des nitrosamines (à partir des nitrites alimentaires), augmentation de la dégradation de l'histamine, facilitation de l'absorption du fer non hémérique, facilitation des fonctions bactéricides des leucocytes, stimulation de la synthèse d'interféron [1, 2].

Fonctions antioxydantes

Du fait de sa capacité à donner des électrons, l'ascorbate est un antioxydant puissant, action qu'il exerce en particulier au niveau de l'œil, des neutrophiles, du sperme, des LDL ; il piège les espèces réactives dérivées de l'oxygène (radical hydroxyle, anion superoxyde), de l'azote (peroxy-nitrite). Par ailleurs, il exerce une action indirecte en régénérant glutathion et vitamine E [2].

Manifestations pathologiques de la carence

Carence sévère

Le tableau est celui du scorbut, avec asthénie, anorexie, amaigrissement, ecchymoses des jambes, gonflement et saignements gingivaux, myalgies et arthralgies. À l'examen, on note une hyperkératose, un purpura folliculaire pathognomonique de l'affection, des pétéchies et ecchymoses prédominant aux jambes. Chez le nourrisson et l'enfant en bas âge (maladie de Barlow), on note irritabilité, anorexie, stagnation pondérale, ecchymoses, douleurs lors des manipulations. Des lésions osseuses très particulières sont notées : il s'agit parfois de décollements avec hématomes sous-périostés, en particulier à l'extrémité inférieure des fémurs ; plus souvent on observe des irrégularités, fragmentations et éperons, au niveau des bords métaphysaires (signe de Pelkan). Ces lésions peuvent entraîner la confusion avec un syndrome des enfants battus, d'autant que s'y associent hématomes et ecchymoses. À la limite du cartilage de croissance, il existe souvent une bande de densité accrue (ligne blanche de Fränkel) et, immédiatement en dessous d'elle, une zone claire de raréfaction osseuse (ligne scorbutique de Trummerfeld) pathognomonique du scorbut [48].

Déficits modérés

Ils sont caractérisés par une asthénie, une anorexie, une faiblesse musculaire, une susceptibilité accrue aux infections. Les rôles joués par la vitamine C dans les systèmes immunitaire et antioxydant pourraient avoir des conséquences à long terme dans le développement des pathologies dégénératives [2].

Évaluation du statut nutritionnel

Le taux plasmatique optimal de la vit C est de 10 mg/l. La concentration leucocytaire, meilleure approche du statut cellulaire, est 25 fois plus élevée que celle du plasma (20 à 40 µg/10⁸ cellules) ; mais ce dosage est complexe, onéreux et très peu utilisé en pratique.

Étiologies des carences en vitamine C

Même dans le tiers-monde, le scorbut classique est devenu rare. Une étude faite à la Mayo Clinic sur 25 ans (1976-2002) en a retrouvé 12 cas dont 10 étaient liés à un alcoolisme, une toxicomanie ou une pathologie psychiatrique. Les autres facteurs de risque étaient des régimes aberrants ou liés à des allergies alimentaires et excluant fruits et légumes. L'anorexie

mentale, la maladie de Crohn, l'hémodialyse sont aussi des pathologies facilitant la survenue d'une carence [50]. Des observations ont été rapportées chez des enfants en bas âge, soumis à des régimes aberrants, ne recevant que du lait de vache, ou les enfants souffrant d'autisme avec une alimentation n'apportant que des aliments très pauvres en vitamine C, ou enfin des enfants ayant une épilepsie sévère traités par un régime cétogène mal conduit [48].

ANC et principales sources alimentaires

Les ANC (Tableau 1) sont facilement atteints avec trois fruits et légumes par jour [7]. La vit C est très répandue, présente dans tous les légumes et fruits, en particulier les agrumes, fraises, kiwis. Très sensible à l'oxydation, à la chaleur et à la lumière elle peut être détruite à 90 %-100 % lors de cuissons prolongées, de maintien au chaud ou de réchauffage des aliments [1, 7].

Traitement

Préventif

Il repose sur une alimentation diversifiée, en particulier avec un apport suffisant de fruits et de légumes ; dans certaines pathologies (alcoolisme, malabsorption, hémodialyse) une supplémentation peut être utile (50 à 100 mg/j). Depuis les assertions de Pauling, prix Nobel de chimie et de la Paix, estimant que les apports quotidiens devraient être beaucoup plus élevés, différents travaux ont proposé des apports allant de 1 à 3 g/j chez l'adulte, en raison de ses effets antioxydants et de stimulation immunitaire [51]. La validité de ces travaux n'a pas été confirmée [7].

Curatif

En cas de signes de scorbut, des doses de 100 à 200 mg/j sont probablement suffisantes, mais les posologies utilisées sont souvent supérieures : 200 à 500 mg/j chez l'enfant, 500 à 1 000 mg/j chez l'adulte de façon à saturer plus rapidement les tissus [1] pendant 2 semaines. Par la suite une supplémentation de 50 à 100 mg/j est poursuivie pendant 2 à 3 mois.

La vit C, à des doses de 1 à 3 g/j, a été proposée dans le traitement du rhume et de la grippe chez l'adulte, mais différents travaux et une méta-analyse de Douglas et al. publiée en 2007, n'ont pas confirmé cette efficacité [51].

“ Points essentiels

Les sources essentielles de vitamine C sont les légumes et les fruits, en particulier agrumes, fraise, kiwi.

Du fait de son pouvoir réducteur et de la réversibilité de son oxydation, l'acide ascorbique intervient dans des réactions d'hydroxylation et d'oxydoréduction.

La vitamine C facilite les fonctions bactéricides des leucocytes, active la synthèse de l'interféron, inhibe la formation des nitrosamines, participe à la dégradation de nombreux xénobiotiques, piège les radicaux libres et constitue, à ce point de vue, une pièce maîtresse des fonctions antioxydantes de l'organisme.

Devenus très rares, des cas de scorbut peuvent encore être observés chez l'enfant, en particulier chez certains nourrissons et enfants en bas âge soumis à des régimes aberrants n'apportant que du lait de vache et d'autres aliments pauvres en vitamine C.

Le tableau cutané (ecchymoses) et osseux (douleurs, hématomes sous-périostés, lésions métaphysaires) peut être confondu avec celui d'enfants victimes de sévices.

■ Conclusion

Le panorama des déficits vitaminiques, depuis leur description durant la première moitié du xx^e siècle, a été bouleversé par les progrès remarquables effectués en nutrition humaine. Les carences d'apport sont devenues exceptionnelles dans les pays développés, alors que sont mieux connus aujourd'hui les déficits secondaires à des pathologies acquises ou héréditaires altérant l'absorption et le métabolisme des vitamines. Les maladies métaboliques héréditaires des vitamines, bien que rares, méritent d'être bien connues des pédiatres en raison des implications thérapeutiques très efficaces qu'elles comportent en face de situations cliniques parfois dramatiques.

Les défauts d'apport modérés, générateurs de déficits moins sévères peuvent avoir des conséquences d'une part sur le développement embryonnaire et fœtal, d'autre part sur le développement à long terme de cancers et de pathologies dégénératives, cardiovasculaires ou cérébrales ; ils font aujourd'hui l'objet de nombreux travaux expérimentaux, épidémiologiques et d'études interventionnelles, dont l'impact sur la santé publique apparaît de plus en plus évident.



■ Références

- [1] Le Grusse J, Watier B. *Les vitamines. Données biochimiques, nutritionnelles et cliniques*. Neuilly sur Seine: Laboratoires Roche Nicholas; 1993 (295p).
- [2] Guillaud JC, Herbeth B, Le Moel G. *Les vitamines*. Paris: Bioforma; 2007 (359p).
- [3] Barness LA. Vitamin deficiencies. In: *History of Pediatrics 1850-1950*. New-York: Nestlé Nutrition Workshop Series, Raven-Press; 1991. p. 171-7.
- [4] Sommer A. Vitamin A deficiency and clinical disease: an historical overview. *J Nutr* 2008;**138**:1835-9.
- [5] Touvier M, Lioret S, Vanrullen I, Boclé JC, Boutron-Ruault MC, Berta JL, et al. Vitamin and mineral inadequacy in the French population: estimation and application for the optimization of food fortification. *Int J Vitam Nutr Res* 2006;**76**:343-51.
- [6] Dagnelie PC, Van Staveren WA. Macrobiotic nutrition and child health: results of a population-based, mixed longitudinal cohort study in the Netherlands. *Am J Clin Nutr* 1994;**59**:1187s-1196s.
- [7] Martin A. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. Paris: Tec & Doc; 2001 (605p).
- [8] West KP. Extent of vitamin A deficiency among preschool children and women of reproductive age. *J Nutr* 2002;**152**:2857s-2866s.
- [9] Ziouzenkova O, Oranasu G, Scharlach M. Retinaldehyde represses adipogenesis and diet induced obesity. *Nat Med* 2007;**13**:695-702.
- [10] Mark M, Ghysseleinck NB, Chambon P. Function of retinoic acid and receptors during embryonic development. *Nucl Recept Signal* 2009;**7** (e002).
- [11] Germain P, Chambon P, Eichele G, Evans RM, Lazar MA, Leid M, et al. Retinoic acid receptors. *Pharmacol Rev* 2006;**58**:712-25.
- [12] Mercier M, Pascal G, Azais-Braesco V. Méthodes d'évaluation du statut en vitamine A chez l'homme. *Méd Nutr* 1990;**26**:291-301.
- [13] Fantino M, Gourmet E. Apports nutritionnels en France en 2005, chez les enfants non allaités de moins de 36 mois. *Arch Pédiatr* 2008;**15**: 34s-45s.
- [14] Darboe MK, Turnham DI, Morgan G. Effectiveness of an early scheme of high dose of vitamin A versus standard WHO protocol in Gambian mothers and infants: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;**369**: 2088-96.
- [15] Brigelius-Flohé R, Kelly FJ, Salonen JT. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. *Am J Clin Nutr* 2002;**76**:703-16.
- [16] Eggermont E. Recent advances in vitamin E metabolism and deficiency. *Eur J Pediatr* 2006;**165**:429-34.
- [17] Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The Su.Vi.Max study: a randomized, placebo controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;**164**:2335-42.
- [18] Traber MG, Frei B, Beckman JS. Vitamin E revisited: do new data validate benefits for chronic disease prevention? *Curr Opin Lipidol* 2008;**19**:30-8.
- [19] Van Winckel M, De Bruyne R, Van De Velde S. Vitamin K, an update for the pediatrician. *Eur J Pediatr* 2009;**168**:127-34.

- [20] Shearer MJ. Vitamin K deficiency (VDBK) in early infancy. *Blood Rev* 2009;**23**:49-59.
- [21] Oldenburg J, Marinova M, Müller-Reible C. The vitamin K cycle. *Vitam Horm* 2008;**78**:35-62.
- [22] Sermet-Gaudelus I, Castanet M, Retsch-Bogart C. Update on cystic fibrosis-related bone disease: a special focus on children. *Pediatr Respir Rev* 2009;**10**:134-42.
- [23] Sechi GP, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnostic and management. *Lancet Neurol* 2007;**6**:442-55.
- [24] Singleton CK, Martin PR. Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Curr Mol Med* 2001;**1**:197-207.
- [25] Debusse PJ. Shoshin beri-beri in an infant of a thiamine-deficient mother. *Acta Paediatr* 1992;**81**:723-4.
- [26] Francini-Pesenti F, Brocadello F, Manara R. Wernicke's syndrome during parenteral feeding: not an unusual complication. *Nutrition* 2009;**25**:142-6.
- [27] Vasconcelos MM, Silva KP, Vidal G. Early diagnosis of pediatric Wernicke's encephalopathy. *Pediatr Neurol* 1999;**20**:289-94.
- [28] Kono S, Miyajima H, Yoshida K, Togawa A, Shirakawa K, Suzuki H. Mutations in a thiamine-transporter gene and Wernicke's-like encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;**360**:1792-4.
- [29] Powers HJ. Riboflavin (vitamin B2) and health. *Am J Clin Nutr* 2003;**77**:1352-60.
- [30] Capo-Chichi C, Feillet F, Guéant JL. Concentrations of riboflavin and related organic acids in children with protein-energy malnutrition. *Am J Clin Nutr* 2000;**71**:978-86.
- [31] Mc Cabe H. Riboflavin deficiency in cystic fibrosis: three cases. *J Hum Nutr Diet* 2001;**14**:365-70.
- [32] Olsen RKJ, Olpin SE, Andrejen BS. ETF DH mutations as a major cause of riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Brain* 2007;**130**:2045-54.
- [33] Chalmers RA, Bain MD, Zschoke J. Riboflavin responsive glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2006;**88**:29-37.
- [34] Semba RD. Théophile Roussel and the elimination of pellagra from 19th century France. *Nutrition* 2000;**16**:231-3.
- [35] Park YK, Sempos CT, Barton CN. Effectiveness of food fortification in the United-States: the case of pellagra. *Am J Public Health* 2000;**90**:727-38.
- [36] Baquet S, Wuillaume F, Van Egmond K, Ibañez F. Pellagra outbreak in Kuito, Angola. *Lancet* 2000;**355**:1829-30.
- [37] Kraut JA, Sachs G. Hartnup disorder: unraveling the mystery. *Trends Pharmacol Sci* 2005;**26**:53-5.
- [38] Clayton PT. B6-responsive disorders: a model of vitamin dependency. *J Inherit Metab Dis* 2006;**29**:317-26.
- [39] Morris MS, Picciano MF, Jacques PF. Plasma pyridoxal 5' phosphate in the US population: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2004. *Am J Clin Nutr* 2008;**87**:1446-54.
- [40] Pearl PL. New treatment paradigms in neonatal metabolic epilepsies. *J Inherit Metab Dis* 2009;**32**:204-13.
- [41] Zemleni J, Mock DM. Biotin biochemistry and human requirements. *J Nutr Biochem* 1999;**10**:128-38.
- [42] Wolf B. Biotinidase: its role in biotinidase deficiency and biotin metabolism. *J Nutr Biochem* 2005;**16**:441-5.
- [43] Varela-Moreiras G, Murphy MM, Scott JM. Cobalamin, folic acid and homocysteine. *Nutr Rev* 2009;**67**:S69-S72.
- [44] Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie. Prévention par l'acide folique des défauts de fermeture du tube neural : la question n'est toujours pas réglée. *Arch Pédiatr* 2008;**15**:1223-31.
- [45] Min SH, Young S, Kard GI. The clinical course and the genetic defect in the PCFT gene in a 27 year-old woman with hereditary folate malabsorption. *J Pediatr* 2008;**153**:435-7.
- [46] Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate metabolism. *Br J Haematol* 2006;**134**:125-36.
- [47] Ray JG, Wyatt PR, Thompson MD. Vitamin B12 and the risk of neural tube defects in a folic-acid-fortified population. *Epidemiology* 2007;**18**:362-6.
- [48] Duggan CP, Westra SJ, Rosenberg AE. Case 23-2007: a 9 year-old boy with bone pain, rash and gingival hypertrophy. *N Engl J Med* 2007;**357**:392-400.
- [49] Chepda T, Perier C, Chamson A. Effets pro et anti-oxydants de l'ascorbate. *Nutr Clin Metab* 1999;**13**:115-20.
- [50] Léger D. Reemergence of nutritional deficiencies. *Can Fam Phys* 2008;**54**:1403-6.
- [51] Deruelle F, Baron B. Vitamin C: its supplementation necessary for optimal health. *J Altern Complement Med* 2008;**14**:1291-8.

M. Vidailhet (michel.vidailhet@wanadoo.fr).
83 ter, rue Gambetta, 54130 Saint-Max, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Vidailhet M. Carences vitaminiques (hormis la carence en vitamine D). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-002-L-25, 2010.

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)