

## VITAMINES ET OLIGOELEMENTS

### A. INTRODUCTION

#### 1. Définition

On entend par vitamine tout constituant organique, essentiel à la santé, que l'organisme considéré ne peut synthétiser et qui joue son rôle autrement que par apport d'énergie.

#### 2. Nomenclature. Elle est fondée sur:

- le nom chimique: thiamine, riboflavine....
- la maladie qui résulte de sa carence: axérophtol (vit. A), Pellagra-preventive (vit. P.P.), ascorbique (vit. C).
- les propriétés physiques: (vitamines hydro- ou liposolubles) ou pharmacologiques (coagulation: vit. K).

#### 3. Pharmacocinétique

- L'apport dépend de facteurs non seulement nutritionnels et diététiques mais aussi géologiques, climatiques, économiques, politiques et religieux (tabous alimentaires).
- L'absorption exige une fonction digestive normale et peut requérir un transporteur spécifique (facteur intrinsèque pour la vit. B12).
- L'absorption des vitamines liposolubles dépend de celle des graisses. Les vitamines hydrosolubles se perdent facilement dans l'eau de cuisson des aliments.
- L'activation par l'organisme est nécessaire pour de nombreuses vitamines: phosphorylation (vit. B1, vit. B2, vit. PP, vit. B6), couplage à un nucléotide (vit. B2, vit. PP).
- Le recyclage des vitamines dans l'organisme est en principe assuré lorsqu'il s'agit de coenzymes (vitamines hydrosolubles) puisqu'ils sont des catalyseurs des réactions chimiques. Les vitamines liposolubles exigent un transporteur sanguin; elles sont métabolisées et peuvent être mises en réserve dans le tissu adipeux.

#### 4. Pharmacodynamie

L'action des vitamines qui sont des coenzymes exige l'apoenzyme correspondant: celle des vitamines liposolubles, le récepteur ou son équivalent. Il existe des "antivitamines", dont plusieurs sont des médicaments, qui captent les vitamines ou bloquent leur action: l'avidine (vit. H), les coumarines (vit. K), le méthotrexate (vit. M), l'isoniazide (vit. B6), la D-penicillamine (vit. D, vit. B6), les mercaptopurines (vit. B12). Les antibiotiques qui détruisent la flore intestinale suppriment une source de vitamine K et de vit. H (biotine).

#### 5. Besoins

Ils sont difficiles définir; la marge d'incertitude peut être de 1 à 20. Chez l'adulte, il faut tout d'abord constituer un capital (grossesse, allaitement, croissance) ou reconstituer celui-ci (convalescence). Ensuite, il suffit en principe de remplacer les pertes survenant par desquamation (carotène), transpiration (acide folique), métabolisme (vit. D, vit. A).

#### 6. Place en thérapeutique: (Thissen, Louvain médical 118 :221-228, 1999).

##### 6.1. A dose physiologique: pour prévenir les carences ou les traiter.

##### 6.2. A dose pharmacologique: pour prévenir

- le cancer, l'athérosclérose via les propriétés anti-oxydantes (vitamines C et E,  $\beta$ -carotène).
- L'artériosclérose coronarienne via la diminution de l'homocystéinémie (acide folique)
- Les défauts de fermeture du tube neural chez l'embryon (acide folique).

#### 7. Hypovitaminoses

##### 7.1 Causes: Les carences pures sont exceptionnelles. Un apport insuffisant est souvent associé à la malnutrition (Tiers-Monde) ou à des déséquilibres diététiques (vieillards isolés, adeptes de régimes fantaisistes, alcooliques). L'absorption peut être compromise (gastrite, chirurgie gastro-intestinale, syndromes de malabsorption). Des besoins accrus peuvent ne pas être satisfaits: fumeurs (vit. C), alcooliques (vit. B1), femmes enceintes. La

dialyse extra-corporelle peut accroître les pertes de vitamines hydrosolubles (groupe B) et d'oligo-éléments (zinc et fer).

7.2. Evolution: Les réserves éventuelles étant épuisées, on note des troubles métaboliques, puis des symptômes cliniques, enfin des lésions anatomiques qui peuvent entraîner la mort. Exemples: anémie (ac. folique), rachitisme (vit. D), cécité (vit. A), scorbut (vit. C), bériberi (vit. B1), pellagre (vit. P.P.).

#### 8. Hypervitaminoses

Celles-ci peuvent entraîner des troubles graves: hypercalcémie, calculs rénaux (vitamine D); oedème cérébral et malformations congénitales (vitamine A).

### B. VITAMINES HYDROSOLUBLES

#### 1. **Vitamine B1 ou THIAMINE**

1.1. Chimie : Cette molécule organique thermolabile contient une pyrimidine et un noyau thiazole. Elle doit être activée dans l'organisme par phosphorylation à partir d'ATP pour donner un coenzyme: le pyrophosphate de thiamine.

1.2. Rôle : C'est un coenzyme des réactions du métabolisme des hydrates de carbone: décarboxylations de céto-acides et "shunt" des pentoses-phosphates.

1.3. Besoins et sources : 1-2 mg/jour: levure, germes de céréales, foie, rein, viande.

1.4. Pharmacocinétique : L'absorption intestinale par transport actif lié à celui du Na et par diffusion se limite à 10 mg/jour. L'excès est éliminé comme tel dans l'urine.

1.5. Action pharmacologique : Aucune décrite. La vit. B 1 n'est donc pas toxique.

- 1.6. Carence: Par malnutrition (riz poli), éventuellement combinée à des besoins accrus (alcoolisme), la carence cause le béribéri. Celui-ci inclut la triade: cardiopathie avec oedème (mortelle), la neuropathie (polynévrite sensitivo-motrice), et l'encéphalopathie (syndrome de Wernicke-Korsakoff de l'alcoolique). Cette dernière s'accompagne de troubles oculaires, d'ataxie, d'amnésie et de confusion mentale.
- 1.7. Thérapeutique : La seule indication est la prévention ou le traitement de la carence. Ce traitement peut requérir une perfusion IV.
- 1.8. Présentations : Chlorohydrate de THIAMINE pour injection ou en comprimés ou dragées de 100 à 500 mg (l'absorption se limite à 10 mg/j !)

## 2. Vitamine B2 ou RIBOFLAVINE

- 2.1. Chimie : La riboflavine, relativement thermostable et de couleur jaune, contient un radical polycyclique lié au ribitol. Dans l'organisme, elle est tout d'abord phosphorylée pour donner le FMN, puis couplée à l'AMP (fourni par l'ATP) pour devenir le FAD.
- 2.2. Rôle : FMD et FAD sont des coenzymes des flavines déshydrogénases qui interviennent dans les oxydo-réductions et donc dans la respiration cellulaire.
- 2.3. Besoins et sources : cf 1.3.
- 2.4. Pharmacocinétique : Son absorption dépend de sa phosphorylation intestinale en FMN. Elle peut être inhibée par les antidépresseurs tricycliques et la quinacrine. L'excès passe dans l'urine qui sera donc jaune.
- 2.5. Action pharmacologique : Aucune décrite, elle n'est donc pas toxique.
- 2.6. Carence : Rarement isolée. Troubles cutanéomuqueux (glossite magenta); anémie.
- 2.7. Thérapeutique : Prévention et traitement de la maladie de carence (rare).

2.8. Présentation : Dragées de 10 ou 50 mg de riboflavine.

### 3. **Vitamine B3 ou PP (NIACINE, ACIDE NICOTINIQUE)**

3.1. Chimie : L'acide nicotinique est converti dans l'organisme en son amide, la nicotinamide. Celle-ci entre dans la constitution de deux coenzymes, le NAD et le NADP.

3.2. Rôle : NAD et NADP sont des coenzymes des réactions d'oxydo-réduction et d'ADP ribosylation.

3.3. Besoins et sources :

-Besoins : 10 à 20 mg/j. Nous pouvons synthétiser l'acide nicotinique à partir de tryptophane, un acide aminé essentiel (absent du maïs !).

-Sources : cf 1.3.

3.4. Pharmacocinétique : L'absorption est facile, l'excès passe dans les urines.

3.5. Action pharmacologique :

-Nicotinamide : aucune décrite.

-Acide nicotinique : vasodilatateur périphérique et hypolipidémiant; toxique à haute dose (ulcère peptique, alopecie).

3.6. Carence : Elle apparaît dans les populations dont l'alimentation est quasi exclusivement à base de maïs (Amérique Latine) et chez de rares patients souffrant de troubles de l'absorption ou de l'utilisation du tryptophane. Cette carence provoque la pellagre : dermatite, diarrhée, démence et issue fatale.

3.7. Thérapeutique : Prophylaxie et traitement de la pellagre (jusqu'à 500 mg/j p.o. ou i.v.).

3.8. Présentation : L'acide nicotinique est contre-indiqué (cf 3.5.). Comprimés à 100 mg de nicotinamide.

### 4. **Vitamine B5 ou ACIDE PANTOTHENIQUE ou Dexpanthénol**

- 4.1. Chimie : L'acide pantothénique, thermolabile, entre dans la constitution du coenzyme A par couplage à la cystéamine et à l'ADP.
- 4.2. Rôle : Coenzyme de nombreux transferts de carbone dans le métabolisme intermédiaire, et de la synthèse de l'acétylcholine.
- 4.3. Besoins et sources : 10 mg/j. Omniprésent dans l'alimentation.
- 4.4. Pharmacocinétique : L'absorption est facile; l'acide pantothénique n'est pas dégradé et passe dans l'urine.
- 4.5. Action pharmacologique : Aucune décrite; cette vitamine n'est donc pas toxique.
- 4.6. Carence : Inconnue comme telle.
- 4.7. Thérapeutique : Parfois recommandée contre l'alopecie et comme parasymphaticomimétique dans l'iléus paralytique.
- 4.8. Présentation : Dexpanthénol p.o., i.m., i.v.

## 5. Vitamine B6 ou PYRIDOXINE

- 5.1. Chimie : La pyridoxine, thermostable, est convertie dans l'organisme en sa forme active, le pyridoxal phosphate.
- 5.2. Rôle : Le pyridoxal phosphate est un coenzyme des transaminases et des décarboxylases, ainsi que de la conversion de tryptophane en sérotonine.
- 5.3. Besoins et sources : cf 1.3.
- 5.4. Pharmacocinétique : L'absorption est facile; l'excrétion urinaire se fait sous forme d'acide pyridoxique. L'isoniazide, un antituberculeux, inhibe la conversion de pyridoxal en pyridoxal phosphate. Cette inhibition n'est toutefois pas impliquée dans l'action anti-tuberculeuse. D'autres médicaments tels que la cyclosérine et l'hydralazine sont également des "antivitamines B6". La vit. B6 augmente la dégradation de la levodopa

utilisée dans le traitement du Parkinson, et celle de la phénytoïne, un anti-épileptique.

- 5.5. Action pharmacologique : Elle serait neurotoxique à dose chronique supérieure à 200 mg/j.
- 5.6. Carence : Elle peut résulter, à part la malnutrition, de l'administration de certains médicaments (cf 5.4.). Les symptômes sont cutanéomuqueux (dermatite, glossite et stomatite) et nerveux (névrite, convulsions).
- 5.7. Thérapeutique : Prévention de la carence chez les alcooliques et les patients traités à l'isoniazide. Effets secondaires : cf 5.4. et 5.5.
- 5.8. Présentation : Chlorohydrate de Pyridoxine : comprimés, dragées, capsules de 20 à 250 mg.

## 6. Vitamine B12

- 6.1. Chimie : Il s'agit d'une molécule très complexe (63 carbones) du genre porphyrine et qui contient un atome de cobalt. Ses deux formes stables, cyanocobalamine (cobabamide) et hydroxocobalamine, sont indifféremment converties dans l'organisme en coenzymes actifs: méthyl- et 5-déoxyadenosyl-cobalamines.
- 6.2. Rôle : La vitamine B12 permet l'utilisation de l'acide folique pour la synthèse d'ADN et intervient dans la synthèse des acides gras (via le succinylcoA).
- 6.3. Besoins et sources : Environ 5 µg/j, la seule origine étant les micro-organismes. Ceux-ci la fournissent aux animaux qui en constituent des réserves (foie, viande, lait, oeufs). Les plantes ne contiennent pas de vit. B12.
- 6.4. Pharmacocinétique : Son absorption requiert le facteur intrinsèque, une protéine sécrétée dans la lumière de l'estomac et qui se fixe ensuite à un récepteur dans l'iléon. Transportée dans le sang par la transcobalamine, la vit. B12 est mise en réserve dans le foie (réserve : 1-10 mg).

- 6.5. Action pharmacologique : Aucune décrite.
- 6.6. Carence : Elle résulte soit d'une malnutrition (végétarisme intégral), soit d'une malabsorption par perte du facteur intrinsèque (gastrite atrophique) ou par maladie ou résection intestinale. Elle provoque une anémie mégaloblastique dite pernicieuse (mortelle) qui s'accompagne de troubles neurologiques par démyélinisation.
- 6.7. Thérapeutique : Traitement de l'anémie pernicieuse.
- 6.8. Présentation Hydroxocobalamine par injection i.m. (jamais i.v.) car résorption trop faible per os. A éviter en association (per os) car ceci peut masquer, sans la guérir, une anémie pernicieuse.

## 7. Vitamine Bc ou vit. M ou Acide FOLIQUE

- 7.1. Chimie : L'acide folique ou ptéroylglutamique (thermolabile) contient de l'acide ptéroïque (ptéridine liée à l'acide para-aminobenzoïque) couplé à du polyglutamate. Dans l'organisme, l'acide folique est réduit en sa forme active, l'acide folinique (ou tétrahydrofolique), par la dihydrofolate réductase (DHFR).
- 7.2. Rôle : L'acide folique joue le rôle d'accepteur de carbone dans de nombreuses réactions métaboliques, dont celles impliquées dans la synthèse des purines et de la thymidine (précurseurs de l'ADN) et dans l'activation de la Vit. B12 en méthylcobalamine.
- 7.3. Besoins et sources : 0.05 mg/j; légumes verts, oeufs, viande, foie (réserve pour 4 mois).
- 7.4. Pharmacocinétique : L'absorption est jéjunale; il existe un cycle entéro-hépatique; les cellules captent la vitamine par endocytose d'un complexe avec un récepteur.
- 7.5. Action pharmacologique Une prise additionnelle d'acide folique au cours de la période pré- et périconceptionnelle (de 8 semaines avant la conception jusqu'à la fin du deuxième mois de la grossesse) est recommandée étant donné qu'il est établi que l'incidence des malformations de la crête neurale est réduite de cette manière. En



*prévention primaire*, une prise journalière additionnelle de 0,4 mg est conseillée. En *prévention secondaire* (c.à.d. chez des femmes ayant déjà été confrontées à une malformation de la crête neurale lors d'une grossesse antérieure), une prise journalière additionnelle de 4 mg est conseillée. Il est impératif de préciser sur la prescription s'il s'agit d'acide folique à 0,4 mg (magistral) ou à 4 mg.

7.6. Carence : Elle résulte soit d'une malnutrition (alcoolisme), soit d'un syndrome de malabsorption, soit d'un antagonisme par des médicaments. Parmi ces derniers, on note les inhibiteurs de la DHFR (methotrexate, aminoptérine), les inhibiteurs de l'absorption de l'acide folique (phénytoïne, isoniazide). La carence provoque une anémie mégaloblastique.

7.7. Thérapeutique : Prophylaxie (grossesse, lactation, anémie hémolytique) ou traitement (après administration de méthotrexate) de la carence. Un traitement injustifié peut masquer, sans la guérir, une anémie pernicieuse.

7.8. Présentation :

- Acide (lévo) folinique: comprimés ou ampoules (i.m., i.v.)
- Acide folique: comprimés à 4 mg ou prép. magistrale (0,4 mg).

## 8. Vitamine H ou BIOTINE

8.1. Chimie : La biotine est une petite molécule cyclique, thermostable.

8.2. Rôle : C'est un coenzyme des carboxylases (transfert de CO<sub>2</sub>) et donc du métabolisme des hydrates de carbone et des lipides.

8.3. Besoins et sources : 0.1-0.2 mg/j : abats, poisson, jaune d'oeuf, lait, noix, flore intestinale.

8.4. Pharmacocinétique : Elle est absorbée facilement; l'excès passe comme tel dans l'urine.

8.5. Action pharmacologique : Aucune décrite; la biotine n'est donc pas toxique.

- 8.6. Carence : Très rare, elle peut survenir après une nutrition parentérale déficiente en biotine ou une consommation effrénée et chronique d'oeufs crus. Une protéine du blanc d'oeuf, l'avidine, complexe en effet la biotine et prévient son absorption. On observe des troubles dermatologiques.
- 8.7. Thérapeutique : Exceptionnelle (cf 8.6.).
- 8.8. Présentation : En association.

## 9. Vitamine C ou ACIDE ASCORBIQUE

- 9.1. Chimie : L'acide ascorbique est un hexose thermolabile, réducteur et donc facilement oxydable.
- 9.2. Rôle : C'est un coenzyme de la respiration cellulaire et des hydroxylations (biosynthèse de nombreuses hormones, du collagène et des protéoglycans).
- 9.3. Besoins et sources : L'homme est un des très rares mammifères avec les primates, le cobaye et une chauve-souris indienne frugivore à ne pouvoir synthétiser la vit. C. Besoins : 30-100 mg/j fournis par les agrumes, pommes de terre, tomates, fraises, choux, etc...
- 9.4. Pharmacocinétique : L'absorption est facile : l'excrétion se fait sous forme de  $\text{CO}_2$  respiratoire et d'oxalate urinaire.
- 9.5. Action pharmacologique : Aucune décrite; à haute dose, la diarrhée peut apparaître et des calculs urinaires (oxalate) peuvent se former.
- 9.6. Carence : Essentiellement alimentaire (voyages au long cours jusqu'au 18<sup>e</sup> siècle), elle provoque le scorbut. Celui-ci est caractérisé par une atteinte du tissu de soutien et des capillaires (hémorragies internes) et conduit à la mort.

- 9.7. Thérapeutique : Traitement du scorbut (1 g/j). Un effet favorable sur le coryza et le cancer n'a pas été confirmé.
- 9.8. Présentation : p.o. jusqu' 1 g/comprimé.

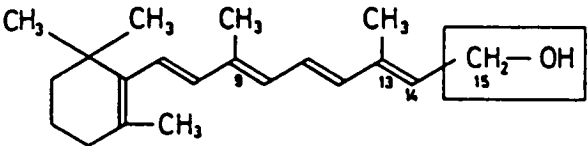
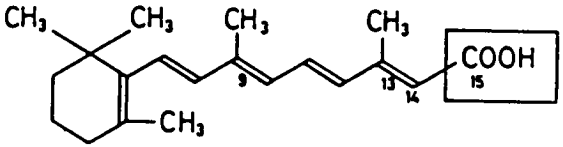
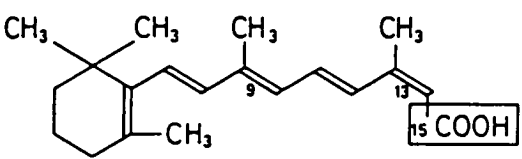
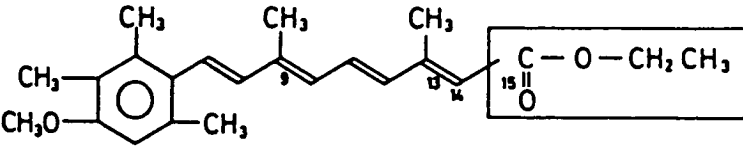
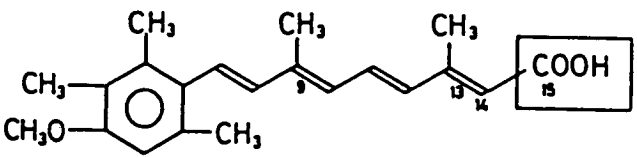
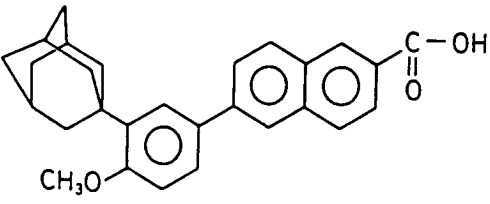
## C. VITAMINES LIPOSOLUBLES

### 1. Vitamine A et RETINOIDES

- 1.1. Chimie : Les rétinoïdes sont des terpènes, à savoir des polymères d'isoprène (5 carbones), comportant un cycle à 6 carbones et une chaîne de 10 carbones. Cette chaîne se termine par une aldéhyde dans le rétinal, par un hydroxyle dans le rétinol (vitamine A), ou par un carboxyle dans l'acide rétinoïque. Ce carboxyle est en position *trans* dans la forme naturelle (trétinoïne) ou en position *cis* dans la forme synthétique (isotrétinoïne). Un analogue synthétique actif de la trétinoïne est l'acitréine, dont le cycle est désaturé et méthoxylé. Le précurseur de l'acitréine est son acétate, l'étrétinate.
- 1.2. Rôle : Le rétinal est un constituant du pourpre rétinien des bâtonnets (vision non colorée). Le rétinol intervient dans la glycosylation des protéines et des mucopolysaccharides. Il est nécessaire à une croissance et à une fécondité normales. Il joue un rôle important dans la différenciation et le maintien des épithélia, y compris conjonctive et cornée. L'acide rétinoïque inhibe la prolifération et la différenciation des kératinocytes. C'est également un morphogène capital pour l'embryogenèse. Il agit comme une hormone par le biais de récepteurs nucléaires qui se lient à l'ADN et modulent ainsi la transcription des gènes.
- 1.3. Besoins et sources : 1 mg (3000 U.I.)/j de vit. A. Le rétinol se trouve dans l'huile de poisson, le lait, les oeufs. Il peut aussi se former dans l'organisme à partir des carotènes présents dans les carottes, les légumes verts et jaunes, les abats, le lait. Rétinoïdes et carotènes sont thermostables.
- 1.4. Pharmacocinétique : Le mécanisme de l'absorption procède de celui des lipides. Il existe une protéine de transport plasmatique, la RBP. Des réserves pour 1-2 ans peuvent s'accumuler dans le tissu adipeux. Alors que rétinol et rétinol sont interconvertibles, le rétinol se transforme irréversiblement en acide rétinoïque.

- 1.5. Actions pharmacologiques : Dans les épithélia, la production de mucus est stimulée et la kératinisation est inhibée. Les rétinoïdes préviendraient l'apparition de certains cancers épithéliaux; ils sont cependant tératogènes. La toxicité des rétinoïdes est bien établie et peut apparaître chez l'enfant pour une dose de 20.000 U.I. de vit. A/j pendant 1 mois. Les symptômes de l'hypervitaminose sont cutanés, hépatiques, osseux et neurologiques (oedème cérébral). Les effets secondaires de l'acide rétinoïque sont surtout cutanés (érythème, prurit, sécheresse cutanéomuqueuse, alopecie).
- 1.6. Carence : Elle résulte de la malnutrition (tiers-monde) ou de la malabsorption. Elle provoque des troubles oculaires graves : nyctalopie suivie de xérophtalmie, de kératomalacie, puis de cécité. Les épithélia non kératinisés et les muqueuses s'atrophient. On note des troubles respiratoires, génito-urinaires, gastro-intestinaux. La mort est fréquente chez l'enfant malnourri.
- 1.7. Thérapeutique : Prophylaxie (grossesse, lactation) et traitement (malnutrition, maladies ou chirurgie digestives) de la carence par le rétinol. Attention: pas plus de 5000 UI de vitamine A (1.5 mg de rétinol) chez la femme enceinte sous peine de risque de malformations congénitales. L'acide rétinoïque et ses analogues sont utilisés en dermatologie (0.3-1 mg/kg/j) : acné rebelle (isotrétinoïne), psoriasis et autres hyper- ou dyskératoses (acitréine) (voir Lachapelle *et al.*, Louvain Médical 116:349-359, 1997). En raison du risque tératogène, l'acide rétinoïque et ses analogues sont absolument contre-indiqués en cas de grossesse. Cette dernière restera interdite pendant 1 mois (isotrétinoïne) ou 2 ans (acitréine) après l'arrêt du traitement. Leur utilisation en thérapie anticancéreuse est à l'étude. Pour l'acné vulgaire, on peut utiliser l'adapalène (agoniste des récepteurs des rétinoïdes) en gel cutané, avec les mêmes mises en garde que ci-dessus (interdiction chez la femme enceinte).
- 1.8. Présentations :
- Vitamine A (rétinol ou son acétate) : dragées à 50.000-100.000 U.I.
  - Isotrétinoïne : capsules 10 et 20 mg.
  - Acitréine : capsules de 10 et 25 mg. Elle remplace l'étrétinate, retiré du marché.

Figure 1. Les rétinoïdes: structures chimiques, nomenclature, indications dermatologiques et choix thérapeutique (monothérapie)\*

Structures chimiques/nomenclature	Indications/posologie <i>per os</i>	Spécialités (B, CH, F)
 <p>rétinol (vitamine A) (cis-trans)</p>		
 <p>trétinoïne (acide entièrement trans-rétinoïque)</p>	acné (topique)	Aberel (F) Aïrol (CH) Effederm (F) Locacid (F) Retacnyl (F) Retin-A (CH, F) Retitop (F) Trétinoïne Kéfrane (B, F)
 <p>isotrétinoïne (13-cis)</p>	acné ( <i>per os</i> ): 0.5-1 mg/kg/24 h pendant 3-6 mois éventuellement plus	Roaccutane (B, CH, F)
 <p>étrétinate (13-trans)</p>	acné (topique)	Roaccutane Gel (CH, F) Isotrex (F)
 <p>acitrétine (13-trans)</p>	psoriasis ( <i>per os</i> ): 0.5-1 mg/kg/24 h	
 <p>adapalène</p>	psoriasis ( <i>per os</i> ): enfants: 0.5 mg/kg/j. adultes: 25 mg/j. (début), puis par palier de 10 mg, max. 75 mg/j. Entretien: 25 à 35 mg/j.	Néotigason (B, CH) Soriatane (F)
	acné (topique)	Differin (B, CH, F)

\* Pour le mode d'action, les effets indésirables et contre-indications, cf. section 2.2b (rétinoïdes topiques) et section 4b (rétinoïdes *per os*).

**2. Vitamine D: cf médicaments des systèmes hormonaux.**

**3. Vitamine E ou  $\alpha$ -TOCOPHEROL**

3.1. Chimie : Les tocophérols sont des dérivés de l'isoprène qui ressemblent à la vitamine A

3.2. Rôle : Les tocophérols ont des propriétés anti-oxydantes. Ils préviennent notamment l'apparition de radicaux libres. Leur rôle dans la fécondité (démonstré chez le rat) n'est pas établi dans l'espèce humaine.

3.3. Besoins et sources : 10 mg/j, huiles végétales, oeufs, lait.

3.4. Pharmacocinétique : L'absorption procède de celle des graisses.

3.5. Action pharmacologique : Aucune décrite. Cependant, toxicité possible si > 300 mg/j: troubles gastro-intestinaux, céphalées, diplopie, faiblesse musculaire, créatinurie, thrombop<sup>h</sup>lébite.

3.6. Carence : La carence isolée n'a pas été démontrée chez l'homme.

3.7. Thérapeutique : Dans les syndromes de malabsorption.

3.8. Présentation:  $\alpha$ -tocophérol acétate (dragées de 100 mg).

**4. Vitamine K**

4.1. Chimie : Il s'agit d'un groupe de substances contenant un noyau naphtoquinone et une chaîne isoprénique. La vit. K<sub>1</sub> (phytonadione) d'origine végétale est la seule forme naturelle utilisée en thérapeutique. Les vit. K<sub>2</sub> (ménaquinones) sont produites par les bactéries (flore intestinale) ou à partir d'un précurseur synthétique dont les sels sont hydrosolubles, la vit. K<sub>3</sub> (ménadione).

- 4.2. Rôle : La vit. K est essentielle à la biosynthèse hépatique de plusieurs facteurs de coagulation dont la prothrombine.
- 4.3. Besoins et sources : 0.1 mg/j. Les vitamines K sont présentes dans la plupart des aliments et synthétisées par la flore intestinale.
- 4.4. Pharmacocinétique : L'absorption des formes liposolubles dépend de celle des graisses. Le métabolisme est rapide, les réserves très limitées.
- 4.5. Actions pharmacologiques : Aucune pour la phytonadione qui n'est donc pas toxique sauf à haute dose (cf 4.7.). La ménadione, au contraire, est irritante et elle peut être hémolytique et hépatotoxique.
- 4.6. Carence : Elle peut s'observer lorsque la flore intestinale n'est pas encore présente (nouveaux-nés prématurés) ou a été détruite (traitement aux antibiotiques). Elle peut également résulter d'une malabsorption, ou d'un défaut d'utilisation : insuffisance hépatique ou traitement par les anti-coagulants du type dicoumarol qui sont des inhibiteurs compétitifs. La carence se manifeste par une diathèse hémorragique.
- 4.7. Thérapeutique : Les indications (cf 4.6.) sont limitées, la vit. K étant généralement sans effet dans l'insuffisance hépatique. Une dose prophylactique unique (0.5-1 mg i.m.) à la naissance a été préconisée. La vit. K à haute dose peut être toxique (hyperbilirubinémie, ictère nucléaire) chez le prématuré.
- 4.8. Présentation : Phytonadione (vit. K<sub>1</sub>) : gouttes et ampoules i.m. (éviter en i.v.).



## D. ACIDES AMINÉS ET ACIDES GRAS ESSENTIELS

### 1. Acides aminés essentiels

- 1.1. Introduction : Des vingt acides aminés exigés pour la synthèse de nos protéines, huit sont dits essentiels parce que nous ne pouvons les synthétiser : phénylalanine, leucine, isoleucine, thréonine, valine, méthionine, tryptophane et lysine. En outre, nos 20 acides aminés doivent être fournis dans une proportion dictée par la nature des protéines humaines. L'inconvénient des protéines végétales est que leur composition peut s'écarter considérablement de cette proportion et qu'elles peuvent manquer totalement d'un ou plusieurs acides aminés essentiels. La zéine du maïs, par exemple, ne contient ni lysine, ni tryptophane. De plus, la teneur des plantes en protéines est rarement supérieure à 10%, contre 50-70% pour les viandes. C'est pourquoi entre 30 et 50% des protéines alimentaires devraient être d'origine animale. Les meilleures sources sont le lait et ses dérivés, les oeufs, les abats, puis les viandes, y compris celles de poisson. Viennent en tête quant aux protéines végétales les arachides, graines de soja, pommes de terre, devant les autres graines (céréales) et racines (carottes), et enfin les légumes.

Certains acides aminés (glycine, glutamate, aspartate, GABA) sont des neurotransmetteurs. La barrière hémato-encéphalique protège en principe le système nerveux central contre une telle action d'acides aminés administrés p.o. ou par voie parentérale.

- 1.2. Place en thérapeutique : Puisque l'alimentation - qu'il conviendrait de rééquilibrer au besoin - fournit les acides aminés essentiels, une administration comme "supplément" ne se justifie pas. L'exemple suivant est démonstratif à cet égard. Le tryptophane a été récemment préconisé pour traiter des troubles du sommeil, la dépression, et le syndrome pré-menstruel. La consommation chronique de 1.5 g/j a donné lieu chez de nombreux sujets, dont plusieurs sont décédés, au syndrome "éosinophilie-myalgie". Ce dernier est actuellement attribué à la présence d'un dimère de tryptophane (couplé à l'acétaldéhyde) dans les préparations incriminées.

L'administration d'acides aminés par perfusion intraveineuse est cependant nécessaire dans certains cas (insuffisance hépatique ou rénale, stress métabolique ou chirurgical).

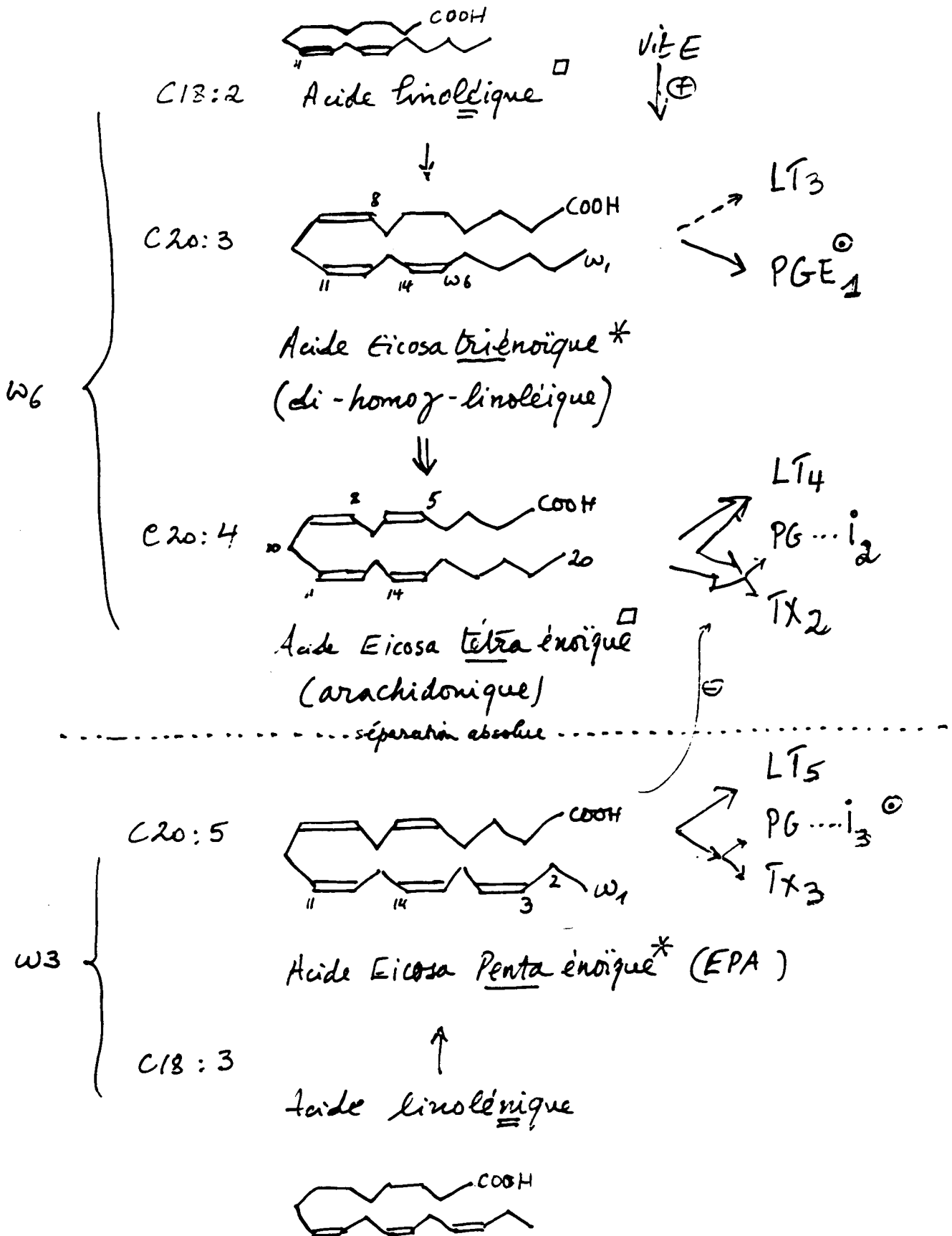
## 2. Acides Gras essentiels

L'alimentation fournit les acides gras essentiels : linoléique (C18:2) et linolénique (C18:3). Ce dernier peut donner naissance dans l'organisme à l'acide arachidonique (C20: 4). L'intérêt de ces acides gras désaturés et des huiles de poisson a été discuté dans le chapitre sur les Eicosanoïdes.

## E. OLIGOELEMENTS

Il s'agit des éléments dont la carence peut compromettre la santé : chrome, cuiivre, fer, fluor, iode, manganèse, molybdène, sélénium et zinc. Ces éléments sont normalement présents dans une alimentation équilibrée.

Le fluor est préconisé pour la prévention des caries dentaires. Il est ajouté dans de nombreuses pâtes dentifrices (à éviter avant l'âge de 4 ans à cause du risque d'ingestion). Les comprimés de fluorure de sodium se donnent à raison de 0.25 mg/j (avant l'âge de 2 ans) à 1 mg/j. Ceci n'est pas nécessaire si l'eau de boisson contient au moins 0.5 ppm de fluor. Le danger d'intoxication par le fluor est réel. Celle-ci peut être aiguë (tétanie) au delà de 5 mg/kg ou chronique (fluorose) si l'eau en contient plus de 5 ppm.



② BERONEÇAN caps. huile de saumon (30% EPA)

- $\square$  margarines  $PG E_2 + TX A_2 \rightarrow ?$  aggrégation plaquettaire
- \* animaux marins (mammifères, oiseaux, poissons)  $\rightarrow$  huile
- ③ Anti-aggrégants plaquettaires ( $\Delta^+$  temps de saignement des Esquimaux)

Table XVI-1. RECOMMENDED DAILY DIETARY ALLOWANCES <sup>a</sup>

Category	Age (years) or Condition	FAT-SOLUBLE VITAMINS					WATER-SOLUBLE VITAMINS					MINERALS												
		Weight (kg)	Height (cm)	Protein (g)	Vita- min A	Vita- min D	Vita- min E	Vita- min K	Vita- min C	Thia- min	Ribo- flavin	Niacin	Vita- min B <sub>6</sub>	Fo- late	Vita- min B <sub>12</sub>	Cal- cium	Phos- phorus	Mag- nesium	Iron	Zinc	Iodine (μg)	Sele- nium (μg)		
					(μg RE) <sup>b</sup>	(μg) <sup>c</sup>	(mg α-TE) <sup>d</sup>	(μg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg NE) <sup>e</sup>	(mg)	(μg)	(μg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(μg)	
Infants	0-0.5	6	13	60	24	13	375	7.5	3	5	30	0.3	0.4	5	0.3	25	0.3	400	300	40	6	5	40	10
	0.5-1.0	9	20	71	28	14	375	10	4	10	35	0.4	0.5	6	0.6	35	0.5	600	500	60	10	5	50	15
	1-3	13	29	90	35	16	400	10	6	15	40	0.7	0.8	9	1.0	50	0.7	800	800	80	10	10	70	20
Children	4-6	20	44	112	44	24	500	10	7	20	45	0.9	1.1	12	1.1	75	1.0	800	800	120	10	10	90	20
	7-10	28	62	132	52	28	700	10	7	30	45	1.0	1.2	13	1.4	100	1.4	800	800	170	10	10	120	30
	11-14	45	99	157	62	45	1,000	10	10	45	50	1.3	1.5	17	1.7	150	2.0	1,200	1,200	270	12	15	150	40
Males	15-18	66	145	176	69	59	1,000	10	10	65	60	1.5	1.8	20	2.0	200	2.0	1,200	1,200	400	12	15	150	50
	19-24	72	160	177	70	58	1,000	10	10	70	60	1.5	1.7	19	2.0	200	2.0	1,200	1,200	350	10	15	150	70
	25-50	79	174	176	70	63	1,000	5	10	80	60	1.5	1.7	19	2.0	200	2.0	800	800	350	10	15	150	70
Females	51+	77	170	173	68	63	1,000	5	10	80	60	1.2	1.4	15	2.0	200	2.0	800	800	350	10	15	150	70
	11-14	46	101	157	62	46	800	10	8	45	50	1.1	1.3	15	1.4	150	2.0	1,200	1,200	280	15	12	150	45
	15-18	55	120	163	64	44	800	10	8	55	60	1.1	1.3	15	1.5	180	2.0	1,200	1,200	300	15	12	150	50
Pregnant	19-24	58	128	164	65	46	800	10	8	60	60	1.1	1.3	15	1.6	180	2.0	1,200	1,200	280	15	12	150	55
	25-50	63	138	163	64	50	800	5	8	65	60	1.1	1.3	15	1.6	180	2.0	800	800	280	15	12	150	55
	51+	65	143	160	63	50	800	5	8	65	60	1.0	1.2	13	1.6	180	2.0	800	800	280	10	12	150	55
Lactating	1st 6 months					60	800	10	10	65	70	1.5	1.6	17	2.2	400	2.2	1,200	1,200	320	30	15	175	65
	2nd 6 months					65	1,300	10	12	65	95	1.6	1.8	20	2.1	280	2.6	1,200	1,200	355	15	19	200	75
						62	1,200	10	11	65	90	1.6	1.7	20	2.1	260	2.6	1,200	1,200	340	15	16	200	75

<sup>a</sup> The allowances, expressed as average daily intakes over time, are intended to provide for individual variations among most normal persons as they live in the United States under usual environmental stresses. Diets should be based on a variety of common foods in order to provide other nutrients for which human requirements have been less well defined.

<sup>b</sup> Retinol equivalents. 1 retinol equivalent = 1  $\mu$ g retinol or 6  $\mu$ g  $\beta$ -carotene. See text for calculation of vitamin A activity of diets as retinol equivalents.

<sup>c</sup> As cholecalciferol. 10  $\mu$ g cholecalciferol = 400 IU of vitamin D.

<sup>d</sup>  $\alpha$ -Tocopherol equivalents. 1 mg  $d$ - $\alpha$  tocopherol = 1  $\alpha$ -TE. See text for variation in allowances and calculation of vitamin E activity of the diet as  $\alpha$ -tocopherol equivalents.

<sup>e</sup> 1 NE (niacin equivalent) is equal to 1 mg of niacin or 60 mg of dietary tryptophan. (Modified from Food and Nutrition Board, National Research Council, 1989.)

Table XVI-2. ESTIMATED SAFE AND ADEQUATE DAILY DIETARY INTAKES  
OF ADDITIONAL SELECTED VITAMINS AND MINERALS \*

Age (years)	VITAMINS				TRACE ELEMENTS			
	Biotin ( $\mu$ g)	Pantothenic Acid (mg)	Copper (mg)	Manganese (mg)	Fluoride (mg)	Chromium ( $\mu$ g)	Molybdenum ( $\mu$ g)	
Infants	10 15	2 3	0.4-0.6 0.6-0.7	0.3-0.6 0.6-1.0	0.1-0.5 0.2-1.0	10-40 20-60	15-30 20-40	
Children and Adolescents	1-3 4-6 7-10 11+ 20 25 30 30-100	3 3-4 4-5 4-7	0.7-1.0 1.0-1.5 1.0-2.0 1.5-2.5	1.0-1.5 1.5-2.0 2.0-3.0 2.0-5.0	0.5-1.5 1.0-2.5 1.5-2.5 1.5-2.5	20-80 30-120 50-200 50-200	25-50 30-75 50-150 75-250	
Adults	30-100	4-7	1.5-3.0	2.0-5.0	1.5-4.0	50-200	75-250	

\* Because there is less information on which to base an allowance, these are not given in the main table of dietary allowances but are provided here in the form of ranges of recommended intakes. Since the toxic levels for many trace elements may be only several times usual intakes,

the upper levels for the trace elements given in this table should not be habitually exceeded. (Modified from Food and Nutrition Board, National Research Council, 1989.)