Julia Garcia da Fonseca Gaivao

L'UTILISATION DES VITAMINES EN MEDECINE GENERALE

2008-2009

Université catholique de Louvain

ABSTRACT

Objectif : ce travail a pour but de faire la synthèse actuelle des effets des vitamines, de leurs bénéfices thérapeutiques et de leurs inconvénients pour mener à la réalisation d'un outil pratique de leur utilisation par le médecin généraliste.

Méthode : Revue de la littérature scientifique, de méta-analyses, de revues systématiques et d'études randomisées, de critiques, des recommandations disponibles et avis de spécialistes sur le terrain.

Résultats : la plupart des vitamines ont montré un intérêt thérapeutique et préventif dans des indications très ciblées, avec des niveaux de preuve variables. Les vitamines A et E ont soulevé une controverse quant à un risque de mortalité accru suite à leur ingestion chronique. La carence la plus répandue en Belgique, celle en vitamine D, est aussi celle dont la supplémentation a montré le plus de bénéfice en terme de santé générale.

Conclusion : les déficiences relatives en vitamine sont plus fréquentes que les carences franches dans notre pays, mais les recommandations d'apport et leur signification d'un point de vue santé méritent de plus amples recherches. Si les suppléments peuvent être précieux dans certains groupes de personnes, à définir clairement également, les effets bénéfiques préventifs des vitamines (effets antioxydants notamment) sont maximaux lors de leur consommation sous forme alimentaire.

Mots-clés : Vitamine A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D, E, K, β-carotène, antioxydants, suppléments alimentaires.

INTRODUCTION

Dans notre pratique de médecine générale, nous sommes fréquemment confrontés à une demande de vitamines de la part des patients. Difficile d'y répondre de façon claire lorsque notre connaissance en cette matière est peu développée. Hormis la vitamine D en

prévention et traitement de l'ostéoporose, les vitamines B comme protecteurs neurologiques en cas d'alcoolisme, la vitamine K dans les troubles de la coagulation, l'acide folique dans la prévention des malformations embryonnaires, et quelques autres indications, les vitamines sont peu discutées et ne font que peu partie des traitements proposés dans les cours ou dans les livres de médecine.

Pourtant, au quotidien, les patients nous demandent des vitamines, pour guérir plus vite d'une infection, lutter contre la fatigue chronique, résister lors d'une période dure au travail, stimuler la concentration en période de blocus, embellir la peau et les cheveux,… Et force est de constater que beaucoup de médecins les prescrivent, et même les proposent spontanément, entraînés par un courant général sans de réels fondements scientifiques, sur base parfois d'affinités propres.

Mais quelle est la pertinence des suppléments vitaminiques et dans quelles indications ? Ont-ils réellement un effet ou agissent-ils comme des placebos ? L'alimentation variée est-elle censée fournir tous les constituants nécessaires au bon fonctionnement du corps? Est-il nécessaire de compléter cette alimentation par des gélules ou des conseils alimentaires peuvent-ils suffire ? Tant de questions et encore beaucoup d'autres, auxquelles ce travail tentera de donner des éléments de réponse.

OBJECTIF DU TRAVAIL

L'objectif in fine de ce travail sera de parvenir à des conclusions qui permettront au médecin généraliste de « se débrouiller » avec les vitamines en pratique quotidienne.

Il ne s'agit pas de réaliser un exposé exhaustif de biochimie ou de nutrition mais une étude assez large à propos des vitamines me paraît indispensable pour mieux comprendre leurs implications. Car c'est en découvrant leurs rôles physiologiques qu'on est amené à en entrevoir les bénéfices préventifs et thérapeutiques éventuels. C'est en ayant des notions sur leur manière d'être absorbées, les facteurs qui influencent leur intégrité ou leur utilisation, les sources alimentaires, que nous pourrons mieux prévoir quelles sont les personnes à risque de déficience. Enfin, se mettre au courant des controverses au sujet de

leurs bénéfices et des résultats d'études, ainsi que de connaître leurs effets toxiques nous permettra de mieux répondre aux questions de nos patients et de mieux les conseiller.
Sur base des connaissances actuelles, j'essaierai enfin pour chaque vitamine de constituer une synthèse concrète qui servira d'outil pratique pour le généraliste. Elle reprendra les éléments indispensables à la manipulation des vitamines par le médecin, lui permettant d'évaluer le risque de déficience, de la détecter par l'anamnèse, l'examen clinique et les examens complémentaires, de conseiller les patients au sujet de l'alimentation et/ou de la prise de suppléments, de savoir dans quel cas un supplément peut être proposé à but thérapeutique, quel produit prescrire, comment et à quelle dose.

METHODE D'ANALYSE

Ce travail de synthèse a été réalisé en s'appuyant sur une **base bibliographique**, comprenant les quatre premiers ouvrages repris dans la liste des références. Ces livres ont été choisis selon les critères suivants : la qualité de structure et de rédaction, la pertinence et l'abondance bibliographique, la date d'édition (> 2000) et le pays d'origine. Le site internet de **www.passeportsanté.net** a constitué une source de référence importante pour compléter mon travail. Bien que destiné au grand public, les articles rédigés sur les vitamines sont sérieux, révisés par des scientifiques de la société canadienne de recherche sur les produits de santé naturels et régulièrement mis à jour.
Une partie importante de ma recherche, mais qui sera peu retranscrite dans la version définitive de ce travail, a consisté en une lecture approfondie de la **littérature scientifique** (études, revues de la littérature, méta-analyses) sur les vitamines les plus controversées (en l'occurrence la vitamine A, C et E). Cela m'a permis de mesurer l'ampleur de la recherche à ce sujet, de me familiariser avec les chercheurs réputés dans le domaine, d'évaluer moi-même la qualité des études réalisées, d'en extraire mes propres conclusions et de pouvoir, sur base de celles-ci, évaluer le sérieux de livres et d'articles de synthèse qui ont contribué à la rédaction de mon travail. Les bases de données scientifiques les plus utilisées à cet effet sont les suivantes : JAMA, COCHRANE, PUBMED. D'autres sites ont été consultés pour tenter d'élucider des questions précises ou controversées, il s'agit des sites de caducee.net, ssmg,

CBIP, Prescrire et Minerva. Les Folia, Le Medex-Medasso et le répertoire commenté des médicaments 2008 ont également été des sources précieuses.
Enfin, bien qu'il ne m'ait pas été possible pour diverses raisons de faire superviser mon travail par un promoteur, j'ai pu m'entretenir avec deux médecins nutritionnistes, les Docteurs Viviane Ruelle et Serge Balon Périn, sur leurs avis et l'utilisation des vitamines dans leur pratique courante ainsi qu'un biologiste, le Docteur Pol Sottiaux, sur les techniques et la pertinence des dosages des vitamines en laboratoire. Je les en remercie.

DEFINITION ET HISTORIQUE

La définition du Larousse pour « vitamine » est la suivante : « Substance organique active, vitale, indispensable en infime quantité à la croissance et au bon fonctionnement de l'organisme, qui ne peut en effectuer lui-même la synthèse ». Le mot vitamine provient du latin, « vita » qui signifie vie et de l'anglais « amine » qui signifie molécule organique (provenant de l'ammoniac). En effet, les vitamines sont des molécules organiques indispensables à la vie, que le corps est incapable de synthétiser et qui doivent donc être trouvées dans l'alimentation. Elles interviennent dans un grand nombre de réactions, par leur action de type « cofacteur ». Contrairement à la racine du mot, elles ne possèdent pas toutes un groupe amine.
Bien que les vitamines aient déjà été connues depuis des siècles, sous forme d'aliments capables de soigner certaines maladies, le nom « amine vitale » a été utilisé pour la première fois en 1912 par Casimir Funk, biochimiste américain, alors qu'il parvint à isoler la substance capable de traiter la maladie du béribéri, qui deviendra par la suite la vitamine B1.[6]

LES VITAMINES

Considérations générales

Il existe 13 vitamines essentielles pour le corps. Ces vitamines se scindent en 2 catégories :

- Les vitamines liposolubles : A,D,E,K (stockables par l'organisme)
- Les vitamines hydrosolubles : B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C (devant être ingérées en permanence)

A cela il convient d'ajouter le Bêta-carotène, qui en plus d'être une provitamine A, possède des propriétés qui lui sont propres.

1. Physiologie

Les vitamines agissent en tant que cofacteurs la plupart du temps. Leur mécanisme d'action peut se résumer en quatre types :

- Modification de la transcription d'ADN en ARN messager (vitamines A et D)
- Participation aux réactions de transfert de groupes (vitamines B1, B5, B6, B9 et B12)
- Participation au transfert d'électrons (vitamines B2, B3 et C)
- Propriétés antioxydantes ou réductrices (vitamines C, E et bêta-carotène)[2]

2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques

Les résultats d'études scientifiques concernant les effets préventifs et thérapeutiques possibles des vitamines seront discutés pour chaque vitamine en particulier.

3. Doses recommandées, carences et toxicité des vitamines

Les besoins nutritionnels en vitamines sont définis par l'apport quotidien recommandé (AQR), sur base de la quantité nécessaire au fonctionnement métabolique d'un sujet sain. Le calcul est réalisé selon une courbe de Gauss, de manière à couvrir les besoins de 97,5% de la population. On ne peut donc pas appliquer les chiffres de manière uniforme à tous les individus, puisque les AQR sont supérieurs à la plupart de la population. A l'inverse, dans certains cas (sportifs, certaines maladies), ces apports peuvent s'avérer insuffisants.

En ce qui concerne l'insuffisance en vitamines, il faut distinguer la déficience de la carence vraie. Si les maladies liées à des carences en vitamines sont bien connues (rachitisme, scorbut, béribéri,…) et ont permis de déterminer des concentrations nécessaires à leur évitement, la déficience subclinique est moins évidente. Pourtant celle-ci pourrait être liée à une altération de l'état de santé qui, à plus long terme pourrait entraîner des maladies.[2]
Contrairement aux idées reçues et bien qu'elles soient en vente libre, les vitamines ne sont pas dénuées d'effets toxiques.

4. Utilisation pratique en médecine générale

Pour le généraliste, il est important de connaître les groupes à risque de carence vitaminique. Il doit pouvoir prévenir ces déficiences, les dépister et en reconnaître les symptômes. Les méthodes d'évaluation du statut vitaminique seront données ainsi que leur utilité. Les indications thérapeutiques avérées ou fortement suggérées seront décrites pour chaque vitamine. Enfin, la molécule à prescrire, son dosage et son mode d'administration seront expliqués. Quelques spécialités avec leurs dosages pour chaque indication, leur conditionnement et leur prix sont repris à titre indicatif dans un tableau annexe (p62).

La vitamine A (rétinol)

1. Physiologie

La vitamine A est absorbée dans la partie supérieure de l'intestin grêle à l'aide des micelles, puis transportée dans le sang par des chylomicrons avant d'être stockée à 90% dans le foie. Elle agit sur des récepteurs nucléaires au niveau du tissu adipeux, de la peau et de la rétine principalement. Bien qu'elle n'ait été isolée qu'en 1913, la vitamine A était déjà utilisée il y a plus de 3000 ans dans l'Egypte ancienne, sous forme de foie, dans le traitement de la cécité nocturne. Elle joue un rôle important dans la **vision**, en tant d'abord que composante de la

rhodopsine contenue dans les cônes et bâtonnets, mais aussi en raison de son effet protecteur sur la muqueuse conjonctivale et la cornée (adaptation à l'obscurité, vision des formes et des couleurs). Le fonctionnement des **cellules épithéliales** (peau et muqueuses, revêtement bronchique, digestif et urinaire) est entre autre dépendant de la vitamine A. Par la régulation de certains gènes, elle remplit une fonction de type hormone dans la **multiplication et la différenciation** de ces cellules. Elle participe en outre à la fabrication des **glycoprotéines**, responsables de la reconnaissance des membranes cellulaires. Son rôle est donc vaste et intervient dans le développement embryonnaire, la réponse immunitaire, la spermatogenèse et la croissance osseuse. Elle est également nécessaire à la synthèse du **cytochrome P450** dont le rôle est la détoxification au niveau hépatique. Les caroténoïdes, ses provitamines, ont quant à eux un pouvoir **antioxydant** indépendant, encore mal connu.

2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques

Cancer

Le beta-carotène avait été proposé dans la prévention de plusieurs cancers, comme celui des poumons, de la peau, du côlon, de la prostate, de la vessie, du sein, ... Suite à des expérimentations animales, des effets positifs ont été observés, surtout en prévention et en traitement à un stade précoce. La vitamine A pourrait agir par le biais d'une induction de la différenciation des cellules précancéreuses. D'autre part, les caroténoïdes agiraient plutôt par leur action antioxydante. Cependant les résultats de plusieurs grandes études sur les humains sont décevants. Un effet bénéfique a pu être montré sur des altérations dermatologiques précancéreuses telles que la kératose actinique, la leucoplasie et même sur certains carcinomes. Mais les doses efficaces sont souvent aussi des doses toxiques. Les espoirs attendus des caroténoïdes ont également été déçus. L'administration chronique de beta-carotène à haute dose (20 – 30 mg) a montré un risque accru de 18% de cancer pulmonaire chez les fumeurs. Comme pour d'autres vitamines, le pouvoir préventif des rétinoïdes et des caroténoïdes est probablement plus important quand ils sont apportés par l'alimentation, grâce à leur effet synergique en association avec d'autres nutriments.[4]

Peau

Les rétinoïdes sont utilisés et ont prouvé leur efficacité dans le traitement de l'acné et du psoriasis, par voie locale et par voie orale. La première cependant provoque souvent des irritations de la peau, et la deuxième est hautement tératogène. Il existe des formes conjuguées présentant moins d'effets toxiques en application locale. Le mécanisme d'action est encore peu connu, mais passe probablement par le contrôle de la différenciation des cellules et la régulation de leurs fonctions.[4]

Maladies cardiovasculaires

L'effet réducteur des caroténoïdes sur l'oxydation des LDL a motivé de nombreuses études sur l'effet de la prise de suppléments de β-carotène sur les maladies coronaires, les infarctus et les AVC, avec des résultats contradictoires. Il apparaît tout de même qu'un taux plasmatique de moins de 0,25 µmol/L est associée à un risque accru de maladies cardio-vasculaires et de cancer. Celui de 0,4 µmol/L serait lié par contre à une bonne santé.[4]

Asthme

La vitamine A joue un rôle dans l'intégrité des muqueuses de l'épithélium respiratoire. Des études ont suggéré un effet protecteur de la vitamine A et du bêta-carotène sur l'asthme. Dans des études préliminaires, la prise de 64 mg par jour de bêta-carotène pendant une semaine a montré une amélioration de l'asthme d'effort chez 50% des patients. [4]

Troubles visuels

Deux caroténoïdes (lutéine et zeaxanthine) représentent les principaux pigments de la macula, ce qui a mené à considérer leur rôle dans sa protection contre la **dégénérescence maculaire liée à l'âge**. Plusieurs études plaident en sa faveur, tant au niveau de la prise de suppléments (et plus particulièrement l'ingestion d'épinards et de feuilles de chou) qu'au niveau du taux sanguin. C'est pour leur effet antioxydant que les caroténoïdes ont été proposés dans la prévention de la **cataracte**. Une grande étude a montré un risque diminué d'apparition et d'évolution de la cataracte associé à la prise de vitamine A, C et E.[2,4]

HIV

Certains caroténoïdes ont montré un intérêt comme traitement adjuvant chez les patients atteints de HIV. Ils augmentent en effet la réponse immunitaire en élevant le taux de CD4/ CD8. D'autres effets sont également rapportés, méritant de plus amples considérations.[4]

3. Doses recommandées, carences et toxicité des vitamines

L'AQR s'élève à 600 µg équivalents rétinol (1980 UI) pour un adulte.[2] Les caroténoïdes représentent une partie de l'apport de vitamine A mais leur transformation n'est pas complète, donc il en faut beaucoup pour atteindre la même valeur vitaminique. La vitamine A est présente uniquement dans les aliments d'origine animale, en particulier dans le foie. Le Bêta-carotène est quant à lui présent dans les fruits et légumes jaune-orange.

Un **déficit** se manifeste tout d'abord par une diminution de la vision dans l'obscurité, liée à une incapacité à régénérer la rhodopsine. Une carence provoque la cécité par opacification de la cornée (xérophtalmie) et constitue la première cause de cécité dans les pays pauvres. On peut voir ensuite apparaître des problèmes cutanés (peau sèche, hyperkératose) et muqueux (ulcérations bronchiques, digestives ou oculaires). Les défenses muqueuses sont par conséquent également altérées. De plus, la carence entraîne une réduction de l'immunité cellulaire (lymphocytes T) conduisant surtout à un plus grand risque d'infections respiratoires. Un déficit est encore responsable de troubles de l'ossification, de la croissance et de la reproduction. La déficience est accentuée en cas d'alcoolisme, de problèmes d'absorption digestive (diarrhées chroniques, insuffisance pancréatico-biliaire, laxatifs, corticoïdes, néomycine), et en cas de cirrhose.

Une **prise aiguë** de plus de 200 000 ER de vitamine A peut provoquer des nausées, des vomissements, des troubles visuels, de la fatigue, de la somnolence, des céphalées et des troubles du comportement. A plus haute dose, des atteintes cutanées apparaissent.

Un **excès chronique** sur plusieurs mois voire années engendre un assèchement de la peau et des muqueuses et une alopécie. Une altération de la qualité des os a été relevée. Par son accumulation au niveau du foie, elle provoque des maladies hépatiques. En principe, un excès n'est possible qu'en cas de supplémentation à long terme d'au moins 7000 ER/jour.

La vitamine A en excès a des effets **tératogènes** lors des trois premiers mois de grossesse, principalement des fausses couches et des malformations crânio-faciales, raison pour

laquelle le dérivé rétinoïque utilisé dans le traitement de l'acné, le Roaccutane®, doit être associé à un contraceptif efficace jusqu'un mois après son arrêt.
L'excès de **beta-carotène**, par contre, n'entraîne pratiquement aucune toxicité car sa transformation en rétinol est régulée. Il s'accumule cependant dans la peau lui donnant une coloration orangée, différenciable de l'ictère par la non coloration de la sclère.
Une méta-analyse portant sur des populations non carencées a récemment conclu que la Vitamine A tout comme le Beta carotène, donnés seuls ou en association augmentaient le risque de mortalité de 5%. Ceci ne peut cependant s'étendre aux populations présentant des déficiences en ces vitamines.[7]

4. Utilisation pratique en médecine générale

Il ne fait aucun doute que les populations carencées bénéficieraient d'un apport supplémentaire en vitamine A. Cependant, les carences sont beaucoup plus rares dans nos régions. Il n'est **pas justifié de donner des suppléments à des individus en bonne santé** qui ont une alimentation variée, d'autant plus que la prise chronique de hautes doses est associée à un risque de morbidité et de mortalité accru. Cependant, une déficience est à craindre en cas de troubles digestifs entraînant une **malabsorption chronique**, ou chez des personnes ayant une alimentation très faible en produits d'origine animale et ne consommant pas assez de fruits et légumes (personnes âgées en institution). Une dose de 1000 UI/jour semble être raisonnable et sûre.
Il faut certainement déconseiller la prise de suppléments de plus de 1000 µg (3000 UI) par jour de vitamine A aux **femmes enceintes**. Les suppléments multivitaminiques fréquemment pris pendant la grossesse contiennent environ 300 µg (1500 UI) et aucun effet toxique n'a été observé, bien qu'ils soient inutiles en général.
Pour déterminer si une personne est carencée en vitamine A, on peut faire un **dosage sanguin de rétinol**. Le tube (rouge) doit être protégé de la lumière (feuille d'aluminium). Cliniquement il faut tester l'adaptation de la vision dans l'obscurité, premier signe à apparaître, mais présent uniquement à un stade sévère. Un taux sérique montrant une proportion d'esters de rétinol > 5% du rétinol total indique une hypervitaminose.

L'isotrétinoïne (Roaccutane®) est utilisé dans le traitement de l'acné sévère, à raison de 10 à 20 mg/jour per os. L'adapalène, Differin® est un traitement local de l'acné avec de nombreux comédons. La trétinoïne peut également être prescrite en crème magistrale à 0,05%. L'acitrétine est utilisée dans le traitement du psoriasis très hyperkératosique lorsqu'il est résistant aux autres traitements. Les enzymes hépatiques et les taux lipidiques doivent être testés à 0, 1 et 3 mois de traitement.[8]

La vitamine B1 (thiamine)

1. Physiologie

La thiamine (du grec « thios » = souffre) est absorbée dans l'intestin grêle proximal principalement par diffusion quand elle est ingérée en grande quantité. Un mécanisme de transport est utilisé pour de petites quantités. La thiamine agit en tant que coenzyme pour permettre des réactions essentielles dans le métabolisme des glucides, principalement dans le cycle de Krebs (transformation du pyruvate en coenzyme A) et dans le cycle des phosphopentoses. Elle participe aussi au métabolisme de certains acides aminés et permet la synthèse du ribose. Elle possède également une fonction neurologique (transmission synaptique et conduction nerveuse) dont le mécanisme est mal connu.

2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques

Certaines maladies métaboliques rares sont causées par une mauvaise utilisation de la vitamine B1. Un apport supplémentaire thérapeutique de thiamine peut alors être proposé. Il n'en sera pas discuté ici vu le peu d'impact sur la pratique courante en médecine générale. Aucun effet préventif n'a été observé en dehors de la simple compensation de déficience.[4] Etant donné son rôle de **neurotransmetteur** cérébral, elle suscite de l'intérêt dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.[5]

3. Doses recommandées, carences et toxicité

Les **doses recommandées** sont de 1,5 mg chez l'adulte.[2] La thiamine est présente en petite quantité dans beaucoup d'aliments, sa forme dans les aliments d'origine animale (foie, levures) étant plus efficiente que celle trouvée dans les végétaux (riz, céréales, manioc). Mais cette dernière source est souvent la principale pour la plupart des populations.
Bien que le riz soit la base de l'alimentation en Asie, c'est en Chine qu'a été découvert le syndrome de carence, appelé le **béri-béri** (faiblesse dans la langue du Sri Lanka). Le riz y était consommé décortiqué et raffiné, ce qui en ôte la plus grande quantité de vitamine. De plus certains poissons crus très consommé dans ces régions possèdent une thiaminase détruisant la vitamine B1.
Une déficience en thiamine provoque une anorexie et une perte de poids, suivis de problèmes cardiaques et neurologiques. Il existe une forme humide dominée par l'atteinte cardiaque (tachycardie et cardiomégalie) et provoquant des oedèmes et une forme sèche, dominée par l'atteinte neuromusculaire avec de la confusion, une atrophie musculaire, une neuropathie périphérique (paresthésies, hypoesthésies) et par les symptômes d'asthénie.
La carence dans les pays développés est rare (riz et céréales enrichis), mais un état de **déficience subclinique** existe chez les alcooliques, qui combinent une mauvaise alimentation avec une mauvaise absorption et une utilisation accrue de la thiamine pour métaboliser l'alcool. A long terme, certains alcooliques peuvent développer le **syndrome de Wernicke-Korsakoff**, caractérisé par une confusion légère, une ataxie, des troubles mnésiques et pouvant aller jusqu'au coma. Les femmes enceintes nécessitent un apport supérieur. En cas d'hyperemesis gravidarum, elles peuvent développer une encéphalopathie de Wernicke.
Les états de déficience légère persistante peuvent rester subcliniques et décompenser lors d'une augmentation des besoins en vitamine B1 liés à des situations extrêmes comme la grossesse, la lactation, l'activité physique , une infection, un traumatisme ou une chirurgie.
Etant donné que la thiamine est excrétée dans les urines, les patients dialysés et ceux traités par le furosémide peuvent développer le béribéri suite à une perte rénale accrue.
La **toxicité** de la thiamine est peu connue, et ne semble apparaître qu'à de très hautes doses (1000 x les besoins nutritionnels). Il existe des cas d'inhibition du centre respiratoire ayant causé la mort. Par voie parentérale, la thiamine à haute dose (100 x) a provoqué des céphalées, des convulsions, de la faiblesse musculaire, de l'arythmie et de l'allergie.

4. Utilisation pratique en médecine générale

Certains laboratoires mesurent la concentration sanguine en thiamine (peu fiable). Une anamnèse alimentaire permet d'évaluer la prise de thiamine et d'aliments susceptibles d'interférer avec son utilisation. Les alcooliques, les personnes dialysées et les femmes enceintes sont des groupes à risque de déficience. On recommande d'ailleurs à ces dernières un supplément de 0,4 mg/j.[4] Les premiers signes devant être recherchés à **l'examen clinique** sont une hypoesthésie en gant et en chaussette, la perte des réflexes ostéotendineux de la cheville et des genoux et la perte de force. Une cardiomégalie, une tachycardie et une hypertension artérielle peuvent être présents en cas de forme humide. Chez les alcooliques, des troubles de la motricité oculaire doivent être recherché, ainsi qu'une ataxie et une faiblesse musculaire, et éventuellement une amnésie. En cas de syndrome de béribéri ou de **wernicke-Korsakkof**, il est recommandé d'administrer une dose de 50 à 100 mg de thiamine en intraveineux ou intramusculaire pendant 7 à 14 jours, suivi d'une prise orale de 10 mg/jour jusqu'à disparition des symptômes. Les premiers symptômes à disparaître sont ceux liés à la défaillance cardiaque. La force musculaire et les paresthésies sont ensuite améliorés. Les atteintes neuromusculaires oculaires disparaissent en 1 à 2 semaines, mais l'ataxie, les troubles de mémoire et cognitifs sont plus long à récupérer et cette récupération est souvent incomplète (80%).[4]

La vitamine B2 (riboflavine)

1. Physiologie

La riboflavine est absorbée dans le jéjunum par un transport actif et transportée dans le sang par des protéines (albumine,…). Dans les cellules, elle est transformée en deux coenzymes, **FAD et FMN**, sous l'effet régulateur des hormones thyroïdiennes, de l'ACTH et de l'aldostérone. Ces coenzymes assistent les flavoprotéines dans les réactions d'**oxydo-**

réduction, essentielles au métabolisme des glucides, lipides et acides aminés ainsi qu'au fonctionnement de la chaîne respiratoire des mitochondries. Elles servent donc principalement à la production d'**énergie**. Elles participent en outre à l'activation de plusieurs autres vitamines telles que B3, B6, acide folique, vitamine K et D. C'est également une vitamine considérée **antioxydante** car elle permet la régénération du glutathion, important antioxydant responsable de l'inhibition de la peroxydation des lipides.

2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques

Hyperbilirubinémie du nourrisson

Un supplément de riboflavine doit être donné chez les nourrissons sous photothérapie pour ictère car la photodestruction entraîne une consommation accrue de la vitamine.[4]

Malaria

On a pu observer qu'en cas de malaria, la déficience en riboflavine est un facteur protecteur. En effet, la parasitémie est moins élevée chez eux que chez les patients en suffisance ou ayant reçu des suppléments. Le parasite serait plus sensible que l'érythrocyte aux effets nocifs oxydatifs et par conséquent aurait davantage besoin de riboflavine.[4]

Maladies cardio-vasculaires

Plusieurs vitamines sont investies de manière indirecte dans la protection cardiovasculaire, par leur rôle dans le métabolisme de l'homocystéine, molécule ayant montré un lien avec le risque cardiovasculaire. Il s'agit de la vitamine B6, B9 et B12. La riboflavine joue également un rôle dans ce métabolisme, mais il n'est pas encore évident s'il peut être mis en corrélation avec les maladies vasculaires.[1,4]

Cancers

L'influence de la riboflavine sur les processus oncologiques est encore mal connue. Son effet photosensibilisant, qui provoque une dégradation de l'ADN et une augmentation de la peroxydation des lipides, pourrait engendrer un risque mutagène. D'autre part, un déficit en riboflavine serait associé à une activation accrue de carcinogènes (nitrosamines).[4]

Migraine

La riboflavine est proposée comme traitement préventif de la migraine. Une petite étude belge a montré un bénéfice significatif par rapport au placebo en terme de fréquence, de durée et d'intensité.[9] Les données sur la riboflavine dans le traitement de la migraine ne sont pas unanimes et nécessitent que de nouvelles études solides soient menées. Cependant, l'absence de toxicité en fait un traitement intéressant.

3. Doses recommandées, carences et toxicité

L'**AQR** est de 1,6 mg pour l'adulte.[2] Les besoins sont un peu augmentés en cas de grossesse et allaitement. Son apport est assuré par la consommation de produits laitiers, de viande et de poisson. Le pain en est généralement enrichi. Les végétariens en trouveront également dans les légumes à feuilles vertes. Elle est détruite par la lumière mais pas par la chaleur.
La **déficience** en riboflavine est rare dans nos pays et généralement associée à une déficience dans les autres vitamines hydrosolubles, dans des cas de malnutrition.
Etant donné son rôle fondamental, la déficience en riboflavine touche d'abord les tissus à turnover rapide comme la peau et autres épithéliums. Ainsi, les symptômes, apparaissant après plusieurs mois de privation, sont oculaires (photophobie, larmoiement, picotements, vascularisation cornéenne, cataracte), dermatologiques (perlèche, chéilite, séborrhée, alopécie) et stomatologiques (stomatite, glossite). Une déficience entraîne à long terme des troubles de croissance, des atteintes hépatiques et neurologiques.
La riboflavine, même consommée en grande quantité est dépourvue de **toxicité**.

4. Utilisation pratique en médecine générale

La déficience en vitamine B2 n'est pas fréquente dans nos régions et ne doit donc pas être recherchée, sauf chez des groupes de patients accumulant plusieurs facteurs de risque, comme une personne se nourrissant mal et alcoolique, ou prenant certains médicaments qui interfèrent avec l'utilisation de riboflavine, ou présentant une malabsorption intestinale, ou

très âgée. Les médicaments interagissant avec la riboflavine sont la chlorpromazine, les psychotropes, les antidépresseurs, les chimiothérapies et certains anti-malariques.
Le statut en riboflavine peut être mesuré par un **dosage sanguin** dans certains laboratoires.
La riboflavine à raison de 2 x 200 mg/jour (magistrale) peut être proposée pour le traitement préventif des crises de **migraines**, mais avec un bénéfice faible.

La vitamine B3 (niacine ou PP)

1. Physiologie

La niacine est le nom général pour l'acide nicotinique et la nicotinamide (découverts dans la nicotine du tabac). Les deux formes entrent dans la composition de la nicotinamide adénine dinucléotide, **NAD et NADP**, coenzymes essentiels de la production d'énergie (génération d'ATP), du métabolisme des glucides, lipides et acides aminés. Ils sont nécessaires à la synthèse des acides gras, du cholestérol et des hormones. Ils sont utilisés par plus de 200 enzymes dans de multiples réactions, comme le cycle de Krebs, le cycle des phosphopentoses et la β-oxydation. Tandis que la NADH joue son rôle principal dans la production d'énergie, la NADPH agit dans les réactions de biosynthèse. Elle participe notamment à la synthèse de l'ADN et à la régénération du glutathion.
La niacine est absorbée dans l'estomac et l'intestin grêle par diffusion facilitée puis circule libre dans le sang d'où elle diffuse librement dans les cellules. Le corps peut fabriquer lui-même la niacine à partir de son précurseur, le **tryptophane**, qui constitue à lui seul une partie de l'apport en vitamine B3. Cette conversion est dépendante des vitamines B2 et B6.

2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques

Cancer

La NAD entre dans la constitution du substrat de base utilisé par la PARP (polymérase) pour la réparation et la réplication de l'ADN, appelé poly(ADP-ribose). Elle pourrait donc jouer un rôle dans les mécanismes de carcinogenèse et de protection contre le cancer. Des études réalisées in vitro et in vivo sur des animaux ont permis de découvrir une **nouvelle voie d'apoptose**, survenant dans certaines conditions particulières. En effet, lors de l'apparition de dommages sur l'ADN, celui-ci est habituellement réparé par la PARP avec utilisation de poly(ADP-ribose). En cas de dommages très importants, la quantité de substrat utilisée devient trop importante et provoque une déplétion cellulaire de NAD, qui est pourtant essentielle à la fabrication d'ATP et autres réactions vitales pour la cellule. Il s'ensuit une sorte de suicide par déplétion de NAD, qui mène à la mort de la cellule. En cas d'apport supplémentaire de nicotinamide, la déplétion est évitée mais la survie de la cellule endommagée risque d'entrainer l'apparition d'une tumeur cancéreuse.
Chez l'homme, il apparaît que c'est selon ce mécanisme que les cellules bêta du pancréas sont détruites lors de l'attaque auto-immune par les anticorps dans le diabète de type 1.
En cas d'AVC, c'est également ce même mécanisme qui provoque le décès cellulaire des cellules neuronales lors de l'oxydation massive de ces cellules au moment de la reperfusion, ce qui pourrait constituer une piste intéressante pour le traitement.
Cependant, la plupart des cancers et des maladies chroniques apparaissent suite à des dommages progressifs, dans des conditions où la déplétion en NAD est modeste. Dans ces cas, on pourrait s'attendre à ce que la nicotinamide ait un effet protecteur contre le cancer. Les études montrent des résultats variables à ce sujet. Il apparaît que les **cancers oraux et oesophagiens** sont plus fréquents dans les populations carencées en vitamine B3 et surtout en cas de consommation excessive d'alcool ou de tabac. Les organes à turnover rapide comme la **moelle osseuse**, sont les plus sensibles à la carence en vitamine B3. Un traitement par chimiothérapie chez des rats en état de déficience provoque des atteintes médullaires (leucémie, suppression de la moelle). Or les patients cancéreux sont souvent déficient en niacine. L'effet d'une supplémentation en nicotinamide et en acide nicotinique a également été étudié sur des animaux et sur des humains. En présence de carcinogènes, les résultats sont variables, avec parfois même simultanément des augmentations de certains cancers tandis que d'autres sont diminués. Il existe une protection évidente au niveau **pulmonaire** en cas d'administration de bléomycine chez les cancéreux, mais on ne sait pas dans quelle mesure la tumeur est elle aussi protégée. La protection en cas de supplément sans agression

carcinogène est maximale au niveau de la **moelle osseuse** et de la **peau**. L'effet sur la peau n'est pas encore bien compris, mais l'acide nicotinique agit en vasodilatateur à des doses pharmacologiques, par voie locale comme par voie orale (formation de prostaglandines). Cet effet est clairement exprimé par l'apparition d'un flush au niveau du visage et du tronc. Le risque de cancer induit par les UV chez la souris a aussi été diminué.
La vitamine B3 est aussi utilisée comme **chimiothérapie adjuvante** en tant que possible potentialisatrice des effets cytotoxiques de chimiothérapies et radiothérapies. Cette action est due à l'augmentation du flux sanguin dans la tumeur.[4]

Hypercholestérolémie et maladies cardio-vasculaires

L'acide nicotinique est utilisé actuellement pour prévenir les maladies cardiovasculaires, grâce à son effet hypolipémiant. En effet, à haute dose, l'acide nicotinique inhibe la lipolyse dans le tissu adipeux, la synthèse et la sécrétion des VLDL dans le foie et augmente le taux sanguin de HDL. Le mécanisme en est encore mal compris. Son utilisation pendant 6 ans chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires a montré une diminution de la mortalité, toutes causes confondues. Son association avec les statines est plus efficace que ces dernières seules. Malheureusement, les doses efficaces vont de paire avec de nombreux effets secondaires, responsables de plusieurs désistements au cours des études.[4]

Diabète de type 1

La nicotinamide a montré un grand intérêt dans la prévention du diabète de type 1. Comme expliqué plus haut, la question de l'innocuité de ce traitement par rapport au risque d'apparition de cancer doit encore être étudiée. En effet, si son action réside dans le seul fait d'empêcher l'apoptose de cellules endommagées, la balance penchera du côté des risques, le cancer du pancréas étant un cancer hautement létal pour l'être humain. Cependant, les études suivantes sont rassurantes car elles mettent en évidence d'autres mécanismes de protection de la nicotinamide. Dans des modèles expérimentaux, la nicotinamide diminue la réponse immunologique elle-même en la régulant, d'une part, et d'autre part, agit comme un bouclier contre les radicaux libres pour les cellules bêta. Une troisième action constitue la capacité à stimuler la prolifération des cellules bêta, leur régénération et différenciation.
Au niveau clinique, les résultats des premiers essais ont été très encourageants, surtout chez les enfants au stade préclinique de la maladie, détectés par la présence d'anticorps anti-îlots

et une histoire familiale de diabète. Un traitement préventif par 3 g de nicotinamide par jour s'était montré très protecteur, diminuant l'incidence de diabète chez plus de 90% de ces enfants. Malheureusement, ces premières études étaient de faible envergure et une étude de 2004 plus large n'a pas confirmé les bénéfices.[4]

Autres

La vitamine B3 est actuellement étudiée dans le traitement de la maladie de Raynaud, l'artérite oblitérante, l'arthrite et la schizophrénie.[4]

3. Doses recommandées, carences et toxicité

L'**AQR**, tenant compte de la consommation du tryptophane, est de 14 mg chez l'adulte.[2] La niacine est présente dans les aliments d'origine animale (poulet, poisson, oeuf), comme son précurseur, le tryptophane. On en trouve aussi dans les céréales enrichies et les cacahuètes. La déficience en niacine conduit à une maladie, la **pellagre,** qui a contribué à la découverte de la vitamine (anciennement appelée PP pour pellagra preventing factor). Elle fût fréquente en Espagne et en Italie au 18^{e} siècle et dans le sud des Etats-Unis au début du 20^{e}, en raison de l'alimentation basée sur le maïs. Bien que le maïs soit riche en niacine, il l'est sous une forme non assimilable. Le traitement du maïs dans les populations indiennes du Mexique et d'Amérique centrale permet la libération de la niacine sous une forme absorbable.
Les premiers symptômes de **déficience** sont aspécifiques, fatigue musculaire, anorexie, indigestion, éruptions cutanées, anxiété et douleurs. La pellagre, provoquée par une carence sévère, est caractérisée par la triade (règle des 3 D) des problèmes dermatologiques, la démence et la diarrhée. La peau est particulièrement sensible au soleil avec apparition d'une dermatite pigmentée et craquelée. Les voies digestives sont le siège d'une inflammation allant de la bouche au colon. Sans traitement, elle induit la mort. La déficience en niacine, tout comme pour la riboflavine, est rare, et n'apparaît généralement pas seule.
La niacine n'est pas dénuée de **toxicité**. Outre des céphalées, démangeaisons, nausées, vômissements et diarrhée, à haute dose (> 100 mg), **l'acide nicotinique** conduit à une libération d'histamine provoquant un flush et pouvant être dangereuse en cas d'asthme et d'ulcère gastrique. A long terme, il peut y avoir une hyperpigmentation de la peau, une tolérance anormale au glucose, une hyperuricémie, des ulcères peptiques et une

augmentation des enzymes hépatiques. **La nicotinamide**, elle, n'a pas montré d'effets secondaires en prise aiguë. A long terme, elle pourrait être carcinogène par la provocation d'un déficit en groupe méthyle, qui est utilisé pour son excrétion. Il faut donc s'assurer de l'apport suffisant en donneurs de groupes méthyles (choline, methionine).

4. Utilisation pratique en médecine générale

La déficience en vitamine B3 est souvent associée à d'autres carences vitaminiques.
Son utilisation dans l'hypercholestérolémie pourrait être proposée, en association avec une statine, à raison de 500 mg/jour, mais la possibilité d'effets secondaires est décourageante.
La vitamine B3 à haute dose est contre-indiquée en cas d'alcoolisme, de dysfonction hépatique, d'asthme, de goutte et d'ulcère gastrique.

La vitamine B5 (acide pantothénique)

1. Physiologie

La vitamine B5 est ingérée sous forme de **coenzyme A**, dégradée en acide pantothénique dans l'intestin, puis transportée par les érythrocytes vers les tissus avant d'être à nouveau transformée en coenzyme A à l'intérieur des cellules. Le rôle de la Co A est central, avec pour principale fonction le **transfert de groupes acétyl et acyl**. En se combinant avec ceux-ci, elle forme **l'acétyl CoA** et **l'acyl CoA**. Le premier entre dans le cycle de Krebs pour produire de l'énergie et l'un comme l'autre sont requis dans des voies métaboliques de la synthèse d'acides gras, de cholestérol, d'hormones stéroïdes, de corps cétoniques , de la vitamine A et D et de récepteurs membranaires. La CoA permet en outre la synthèse et la dégradation des acides aminés, le catabolisme des acides gras et la formation de triglycérides. Depuis peu, elle dévoile une fonction régulatrice et structurelle par l'acétyl ou l'acylation des protéines, modifiant leur activité et permettant leur intégration dans des systèmes plus complexes.

2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques

Peau et cheveux

L'acide pantothénique est la vitamine de la peau et des cheveux, utilisé abondamment dans les cosmétiques et pour le traitement de la chute des cheveux. Son rôle dans la peau et les cheveux, a été suggéré par l'apparition en cas de déficience d'une dermatite chez le poulet et de poils grisonnants chez le rat, tous deux réversible lors de l'apport de supplément. Chez l'homme, ce traitement ne permet pas de retrouver la coloration d'origine des cheveux.[4]
Par contre, la **cicatrisation** des plaies chirurgicales est améliorée par la prise orale d'acide pantothénique, sans doute grâce à des phénomènes anti-inflammatoires. La vitamine B5 freinerait l'activation des neutrophiles par régulation de cytokines et autres peptides.
Un traitement local sous forme de panthénol accélère la guérison de **lésions cutanées** comme les ulcères, les brûlures mineures, les irritations et les fissures anales. Le panthénol a montré un effet hydratant en cas d'irritation de la peau ou des yeux, et notamment en cas de dermatite induite par **radiothérapie**. Une crème à 5% a également réduit les symptômes de sécheresse de la peau provoqués par l'isotrétinoïne (Roaccutane®), utilisée dans l'acné.[4]

Dyslipidémies

Vu le rôle central de la vitamine B5 dans le métabolisme des acides gras, on peut espérer un effet sur les dyslipidémies. En effet, plusieurs études ont montré une amélioration des taux chez les personnes souffrant d'hypercholestérolémie ou d'hypertriglycéridémie (- 25%) avec 600 à 900 mg/jour de pantéthine. L'absence d'effets secondaires est un grand avantage.[4]

3. Doses recommandées, carences et toxicité des vitamines

L'**AQR** en vitamine B5 est de 5 mg pour l'adulte.[2] Les **carences** en vitamine B5 sont rares, car elle est présente dans de nombreux aliments tels que viandes, céréales, légumes (avocat, brocolis, champignons), et produits laitiers . Son nom, du grec « pantos » signifie « partout ».
Les symptômes de déficience naturelle, observés uniquement chez des personnes sévèrement malnutries, sont des paresthésies des orteils et plantes des pieds, de la fatigue, des céphalées, des nausées et de l'insomnie. Certains médicaments peuvent induire une

déficience. C'est le cas de l'hopentenate, analogue de l'acide pantothénique mais aussi agoniste de GABA, et de ce fait, utilisé dans le passé comme stimulant cérébral pour les retardés mentaux et pour les dyskinésies tardives induites. Cette déficience artificielle a provoqué des hypoglycémies, acidoses lactiques et hyperammoniémie menant à une encéphalopathie et une stéatose hépatique. Un abaissement du taux de CoA a été observé chez les patients prenant de l'acide valproïque, avec risque de problèmes hépatiques. Il y aurait séquestration des CoA par le médicament.

Aucune toxicité n'est attribuée à l'acide pantothénique, qui même à haute dose, ne provoque que de légers inconforts intestinaux. L'excédent est excrété par voie urinaire.

4. Utilisation pratique en médecine générale

L'apport en vitamine B5 dans la population générale rejoint les recommandations. Il n'y a donc pas lieu de dépister une carence.

Il serait utile d'administrer des suppléments pour contrecarrer les effets négatifs en cas de prise d'acide valproïque. L'acide pantothénique est utilisé pour le traitement de la chute des cheveux sur base empirique (en association avec la cystine, le zinc et la vitamine B6).

Des suppléments de vitamine B5 (dexpanthénol) peuvent être administrés avant une chirurgie pour améliorer la cicatrisation des plaies. Des crèmes à base de panthénol peuvent être utilisées dans le traitement des brûlures légères, ulcères et irritations ou en prévention des effets secondaires cutanés de l'isotrétinoïne.

La vitamine B6 (Pyridoxine)

1. Physiologie

La vitamine B6 est absorbée dans le duodénum et le jéjunum par transport passif sous forme de pyridoxine et ses dérivés. Cette forme inactive doit ensuite être phosphorylée en **PLP** (pyridoxal-5'-phosphate) et PMP (pyridoxamine-5'-phosphate) au

niveau du foie principalement. La transformation en forme active dépend de la riboflavine et sa dégradation nécessite la FAD et la NAD. Le muscle en contient la majeur concentration avec environ 85% de la vitamine. La PLP est une coenzyme intervenant dans la quasi-totalité des réactions du **métabolisme des acides aminés**. Elle permet la synthèse de plusieurs neurotransmetteurs : la sérotonine, l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine et le GABA. Son rôle dans la transformation de l'homocystéine en cystéine en fait un possible protecteur dans les maladies cardiovasculaires. Elle participe encore à la synthèse d'histamine, à la libération du glucose à partir du glycogène, à la biosynthèse des sphingolipides dans les nerfs, et à la conversion du tryptophane en niacine (vitamine B1). Elle intervient enfin dans la fabrication de l'hème, noyau de l'hémoglobine.

2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques

Immunité

La déficience en vitamine B6 a montré chez l'humain comme chez l'animal une baisse de la réponse immunitaire cellulaire, démontrée in vitro par une diminution de la production des lymphocytes et de l'interleukine-2. Parallèlement, une petite étude portant sur des femmes âgées a montré un bénéfice de l'apport de 50 mg/j de pyridoxine pendant 2 mois.[4]

Neurologie

C'est par la déficience qu'on réalise l'importance de la vitamine B6 dans le système nerveux. Chez le nourrisson et le nouveau-né, cette déficience mène à des convulsions et une altération de l'EEG. Dans le cas d'une maladie autosomale récessive touchant la pyridoxine, les convulsions apparaissent en période néonatale, et sont rapidement résolues par un supplément de 30 à 100 mg de pyridoxine. Chez l'adulte, une altération de l'EEG n'est obtenue en général qu'après une longue période de diète insuffisante en vitamine B6. Des études animales ont montré que la vitamine B6 est essentielle au développement du cerveau et du cervelet et de la myélinisation.[4]

Maladie coronaire

L'homocystéine a été incriminée dans l'apparition de dommages vasculaires intervenant dans l'athéromatose. Une homocystéinémie élevée est d'ailleurs associée à la maladie cardiaque ischémique. Or on sait qu'une déficience en vitamine B6 induit une augmentation du taux d'homocystéine circulant. Mais on se sait pas encore si celle-ci est une cause ou une conséquence des maladies vasculaires. Il existe tout de même un phénomène indépendant par lequel une faible concentration plasmatique de PLP augmente le risque cardiovasculaire. Par exemple, les concentrations de PLP sont diminuées lors de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Les fumeurs ont également un taux abaissé de PLP. Il n'est pas encore clair à quel point une prise supplémentaire de vitamine B6 pourrait protéger contre les maladies cardiovasculaires.[4] En prévention primaire, la vitamine B6 n'a pas encore assez été testée. En prévention secondaire, plusieurs grandes études ont conclu à son inefficacité.
Les études suggèrent de plus un rôle de la vitamine B6 dans la régulation du cholestérol. Il est clair que cette vitamine influence le métabolisme des phospholipides et des acides gras par l'intermédiaire du métabolisme de la méthionine et de l'homocystéine. Une étude portant sur des suppléments de multivitamines incluant 10 mg de pyridoxine sur 22 semaines a montré un abaissement significatif du taux de cholestérol LDL. Mais l'élucidation de ce rôle et l'implication qu'il pourrait avoir cliniquement sur le cholestérol plasmatique et l'athérosclérose nécessite encore la réalisation d'études contrôlées et randomisées.
Par ailleurs, la prise de suppléments de vitamine B6, B9 et B12 pendant 6 mois a fait baisser le risque de resténose ou d'accident cardiaque chez les patients ayant bénéficié d'une angioplastie (sans stent).[4,10]

HIV

Le statut en vitamine B6 est souvent bas chez les patients atteints de HIV. Cependant, les études ne sont pas unanimes quant à l'effet d'une supplémentation sur l'évolution de la maladie. In vitro, la PLP se lie aux récepteurs CD4 sur le même site qu'un agent antiviral. De plus, on a observé un effet inhibiteur de la PLP sur la transcriptase réverse du virus. Ces découvertes méritent de développer davantage d'essais cliniques. [10]

Syndrome prémenstruel

Là encore, les résultats sont contradictoires. Il se pourrait que les symptômes soient liés entre autres à une diminution de la disponibilité de la vitamine B6 due à une compétition pour le transport par les hormones au moment du syndrome prémenstruel. Si un effet peut être observé dans certaines études (60% d'amélioration versus 20% pour le placebo), les doses minimales doivent être de 200 mg/jour de pyridoxine.[4]

Nausées

La vitamine B6, en grande quantité, possède une propriété antinauséeuse, utilisée pour le traitement et la prévention des nausées chez les femmes enceintes. Plusieurs études confirment une diminution des nausées par la vitamine B6 donnée à raison de 30 ou 75 mg/jour. Au Canada, elle est incorporée dans un médicament, le Diclectin® (chlorhydrate de pyridoxine 10 mg + succinate de doxylamine) (total 40 mg/jour).[4,10]

Anémie falciforme

Un traitement par 100 mg d'hydrochloride de pyridoxine par jour améliore la sévérité, la fréquence et la durée des crises douloureuses, selon un mécanisme encore inconnu.[4]

Syndrome du canal carpien

Plusieurs études ont montré une amélioration des symptômes de douleur et/ou paresthésies des mains, suite à la prise quotidienne de 50 à 150 mg de pyridoxine. Le mécanisme n'est pas connu. D'autres résultats sont contradictoires.[4]

3. Doses recommandées, carences et toxicité des vitamines

L'**AQR** en vitamine B6 va de 1,5 à 1,8 mg pour l'adulte, les besoins étant logiquement fonction de la consommation de protéines.[2] Elle est présente, comme la plupart des vitamines du groupe B, dans le foie, la viande et le poisson, mais aussi dans les céréales, la banane, les légumes (lentilles, chou-fleur) et les noix.

Une **déficience** en vitamine B6 s'exprime par des symptômes cutanéo-muqueux (chéilite, glossite et stomatite), neurologiques (faiblesse, insomnie, neuropathie périphérique), et des

troubles de l'immunité cellulaire. Chez les nourrissons, elle provoque des convulsions et altère l'EEG, anomalies réversibles lors de l'apport de suppléments de pyridoxine.
La carence est rare en raison de la large distribution alimentaire. Les personnes souffrant de certaines maladies comme l'asthme, les maladies cardiovasculaires, le SIDA, les anémies, ont généralement un taux abaissé en vitamine B6. Une déficience peut survenir lors de la prise d'alcool ainsi que de certains médicaments interférant avec la vitamine, avec pour conséquence des effets secondaires neurologiques. Il s'agit de l'isoniazide et de la cyclosérine (antituberculeux), la pénicillamine et les contraceptifs oraux.
La vitamine B6 est **peu toxique**. En cas de surdosage chronique, les symptômes ressemblent à ceux d'une carence (troubles de la démarche et de la sensibilité périphérique).

4. Utilisation pratique en médecine générale

Certains laboratoires proposent le **dosage de la vitamine B6 dans le plasma**.
Il faut prévenir la carence chez l'**alcoolique**, et être vigilent en cas de prise de **L-DOPA ou d'antituberculeux**. Le bénéfice en prévention comme en traitement des problèmes cardio-vasculaires reste douteux, donc aucun supplément n'est actuellement conseillé. Toutefois, la consommation d'un régime riche en vitamine B6 serait protectrice.
On peut proposer la vitamine B6 pour réduire les **nausées** et les vomissements pendant la grossesse, à raison de 30 mg de pyridoxine 1x/ j à 25 mg 3x/j selon les sources (magistrale).
Un traitement par 100 mg/j d'hydrochloride de pyridoxine est proposé aux patients atteints d'**anémie falciforme** pour réduire la sévérité, la fréquence et la durée des crises de douleur.
La vitamine B6 est contre-indiquée en association avec la L-Dopa car elle diminue son action.

La vitamine B8 (Biotine)

1. Physiologie

La biotine est absorbée dans le jéjunum et en petite partie dans le côlon. Cette coenzyme intervient dans les réactions de **carboxylation**. Elle permet donc la synthèse des glucides (par transformation du pyruvate), des lipides (Acétyl CoA) et des protéines (synthèse de leucine). De plus, la biotine exerce un effet sur la transcription de plusieurs enzymes. Il s'agit d'une vitamine importante pour la peau, les cheveux et les muqueuses.

2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques

Syndrome de mort subite du nouveau-né

On a constaté à l'autopsie que les nourrissons décédés de mort subite avaient un taux de biotine plus bas que les autres. Cette observation pourrait être expliquée par une diminution de l'activité pyruvate-carboxylase menant à une hypoglycémie.[4]

Dermatite séborrhéique

Dans des cas de dermatite séborrhéique sévère de l'enfant, il a été rapporté que la biotine avait eu un effet curatif, mais l'hypothèse a été infirmée par une étude en double aveugle.[4]

Ongles

On a pu constater que la prise orale quotidienne de 2,5 mg de biotine améliore la qualité des ongles chez les femmes ayant des ongles cassants.[4]

Immunité

In vitro, la biotine est nécessaire à la production d'anticorps, la réactivité immunologique, la fonction des macrophages, la différenciation des lymphocytes et l'action des lymphocytes T. Chez l'homme, on a constaté que les patients atteints de maladie de Crohn ont une activité Natural killer déprimée liée à une déficience en biotine et réversible en cas de correction.[4]

3. Doses recommandées, carences et toxicité

La biotine est présente dans les aliments d'origine animale en particulier (foie), les cacahuètes, les amandes, le soja, le jaune d'œuf, le yaourt,... , mais la synthèse par les bactéries intestinales en est aussi une source. Il est actuellement impossible de déterminer les **besoins** quotidiens en cette vitamine (30µg/jour ?), dont la **carence** est exceptionnelle. Certaines conditions comme une nutrition parentérale incomplète, un lait maternel pauvre en biotine, la dialyse, l'alcoolisme, l'achlorhydrie ou une maladie intestinale inflammatoire peuvent provoquer une carence. La carence peut également être induite par l'ingestion de blancs d'œufs crus. La prise d'antiépileptiques (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine et primidone) à long terme peut également conduire à une déplétion en biotine. Celle-ci se présente par une dermatite séborrhéique eczémateuse du visage, une alopécie, une glossite, des paresthésies des extrêmités, une paralysie, des nausées, une anorexie, une hypotonie, une dépression et un ralentissement du développement chez le nourrisson. Enfin, une stéatose hépatique et une hypercholestérolémie sont possibles.
On ne connaît **aucune toxicité** à la biotine, même à de hautes doses.

4. Utilisation pratique en médecine générale

La déficience en vitamine B8 est exceptionnelle, se présentant dans des situations nutritionnelles extrêmes, en cas d'alcoolisme ou de prise d'antiépileptiques.
Le **dosage sanguin de biotine** est un test rarement pratiqué. Le meilleur test est la disparition des symptômes en cas de supplémentation. Elle est franche et relativement rapide, 1 à 2 mois pour les atteintes dermatologiques, 1 à 2 semaines pour les effets neurologiques chez le nourrisson.
Le traitement usuel en cas de déficience prévoit des doses allant de 1 à 10 mg de biotine par jour par voie orale, ou 100 µg/jour par voie parentérale.

La vitamine B9 (Acide folique)

1. Physiologie

L'acide folique est ingéré sous forme de polyglutamates, qui sont hydrolysés avant d'être absorbés dans le jéjunum. Le rôle le plus connu de l'acide folique est celui de la **synthèse de bases puriques et pyrimidiques**, bases de l'ADN et ARN, essentielles pour la croissance cellulaire et par conséquent pour l'hématopoïèse. Il agit ainsi en tant que donneur et receveur de groupes monocarbonés. Son rôle dans la formation des globules rouges est en outre lié à la synthèse de l'hème. Il intervient aussi dans la transformation de l'homocystéine en méthionine, et aurait davantage que la vitamine B6 un effet protecteur cardiovasculaire.

2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques

Cancer

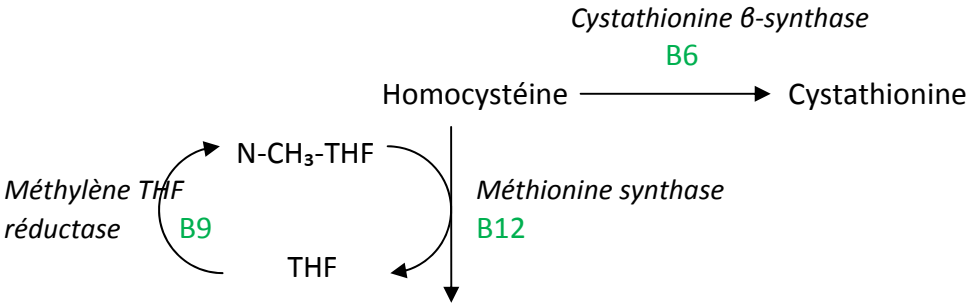
Une déficience en acide folique est associée à une augmentation des tumeurs épithéliales, en particulier le **cancer du côlon**. Deux hypothèses peuvent expliquer cette dégénérescence. Suite à l'impossibilité de fabriquer de la thymine (base pyrimidique), celle-ci est échangée par une base uracile, provoquant des erreurs dans l'ADN. L'autre hypothèse est une hypométhylation de l'ADN par manque de méthionine, liée au blocage de la réaction de reméthylation de l'homocystéine en méthionine (voir plus loin).
L'acide folique ou son métabolisme étant la cible de certains traitements anti-cancéreux (méthotrexate et 5-fluorouracil), qui visent les tumeurs à croissance rapide, il n'est pas étonnant de voir apparaître une anémie chez le patient. Un traitement par acide folinique est ensuite donné pour tenter de préserver les cellules normales. Ces traitements induisent une apoptose mais peuvent également provoquer des erreurs dans la réplication des cellules, entraînant un risque accru de cancer secondaire, 10 à 20 ans plus tard. Pour rappel, le méthotrexate est également donné à petite dose pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde et du psoriasis.[4]

Infections bactériennes

Les sulfamidés, des antagonistes de la synthèse de l'acide folique sont également utilisés comme antibiotiques, avec cette fois une affinité sélective pour les bactéries.[4]

Hyperhomocystéinémie et maladies vasculaires

Trois enzymes sont essentielles à la transformation de l'homocystéine. Il s'agit de la méthionine synthase (dépendante de la vitamine B12) , de la methylènetetrahydrofolate réductase (régénérant l'acide folique) et de la cystathionine β- synthase.



THF : tétrahydrofolate

Un **déficit** en ces 2 dernières **enzymes** provoque une hyperhomocystéinémie, associée à l'apparition précoce d'occlusions vasculaires cardiaques et cérébrales. Cet effet est lié à une prolifération de la musculature lisse et une inhibition des cellules endothéliales. La prise d'acide folique rétablit l'équilibre, en aiguillant l'homocystéine vers la synthèse de méthionine. Une **hyperhomocystéinémie modérée chronique** a également été associée à un risque accru de maladie vasculaire (3 x plus de risque d'infarctus du myocarde). La prise d'acide folique diminue chez ceux-ci le taux d'homocystéine, de façon hétérogène. On a pu remarquer que certains individus y répondent mieux que d'autres. Chez les patients atteints de maladie rénale, l'effet est moins visible. Par contre, le bénéfice est le plus important chez un groupe de personnes présentant un polymorphisme pour la méthylènetétrahydrofolate réductase qui rend cette enzyme fragile. Ce groupe représente 10 à 15% de la population. On estime que ce polymorphisme est associé à 30% des hyperhomocystéinémies.
La vitamine B12 (cofacteur de la méthionine synthase) et la vitamine B6 (cofacteur de la cysthathionine β-synthase) jouent également un rôle sur la concentration en homocystéine, mais dans une moindre mesure.[4]

Malformations embryonnaires

Le rôle bien connu de l'acide folique dans la prévention des malformations du tube neural (spina bifida) n'est plus à démontrer. Si on sait que les besoins en acide folique augmentent lors de la grossesse, l'effet protecteur des suppléments ne serait pas uniquement dû à la prévention d'une déficience. Il y a probablement un effet supplémentaire sur l'expression phénotypique d'une maladie génétique qui serait à l'origine de la malformation. Un autre mécanisme sur la diminution des malformations pourrait être l'induction par l'acide folique d'un avortement spontané très tôt dans la grossesse des embryons malformés.[4]

Dépression

L'acide folique a montré des résultats encourageants dans le renforcement de l'effet des antidépresseurs. Un taux d'acide folique bas est associé à un risque plus élevé de dépression et une moindre réponse aux antidépresseurs.[11]

3. Doses recommandées, carences et toxicité des vitamines

L'**AQR** en vitamine B9 est de 300 à 330 µg pour l'adulte et 400 µg pour la femme enceinte.[2]
On le trouve principalement dans les végétaux à feuille vert sombre (épinard, cresson, brocoli, …), les champignons, le melon, le jus d'orange, les céréales, le foie et dans une moindre mesure les produits animaux (fromage, viande, œufs).
Les **carences** modérées sont fréquentes, exprimées par une anémie macrocytaire et mégaloblastique modérée. En plus de l'anémie menant à une faiblesse générale, les symptômes de carence sont des troubles neurologiques (dépression, troubles de mémoire, polyneuropathie) et digestifs. On peut également présenter des lésions dermatologiques.
Chez la femme enceinte, une déficience augmente le risque d'avortement et de malformation du tube neural du fœtus.
Il faut être vigilent chez le vieillard, en cas de malabsorption (gastrectomie, maladie coeliaque, Crohn et RCUH) et chez la femme enceinte (3 à 5% de déficience dans les pays développés). Par ailleurs, la prise de contraceptifs oraux, le tabagisme et l'alcoolisme augmentent les besoins. L'alcool a en plus un effet antifolate, l'alcoolisme associé à une malnutrition pouvant provoquer une anémie en 2 à 3 semaines. La prise de certains antiépileptiques (phénytoïne) provoque une déficience en acide folique avec anémie, qui

peuvent être corrigés par un supplément (5 à 30 mg/j). Il existe cependant un risque d'exacerbation des crises.

La carence en vitamine B12 entraîne également une carence secondaire en acide folique. Le mécanisme provient du fait que la transformation de l'homocystéine nécessite l'intervention de la vitamine B12. En cas de blocage de cette réaction, le folate reste coincé sous une forme méthylée et n'est pas régénéré. Une déficience en vitamine C et en fer diminue l'utilisation du folate ingéré.

L'acide folique ne provoque **aucun effet secondaire**, même à haute dose.

4. Utilisation pratique en médecine générale

L'acide folique peut être mesuré dans les **érythrocytes et dans le plasma** (moins bon). Le **dosage plasmatique de l'homocystéine** est une donnée intéressante pour compléter l'évaluation. En cas d'**hyperhomocystéinémie**, il serait tentant de donner des suppléments d'acide folique, étant données les résultats des études. Le dosage optimal et la mesure dans laquelle ce traitement influencerait l'incidence des évènements vasculaires doivent encore être précisés.

Il est recommandé de donner un supplément de 0,4 mg/jour d'acide folique 2 mois avant une **grossesse** et durant les 2 premiers mois de gestation, afin de réduire de 2/3 le risque de malformation (spina bifida) et d'avortement. Chez les femmes ayant déjà eu un enfant atteint d'une malformation du tube neural ou étant traitées par des antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital), la dose préventive est de 4 mg/jour.[8]

En cas d'**anémie mégaloblastique**, il est important de déterminer s'il s'agit d'une déficience en vitamine B12 ou en acide folique, car des suppléments en acide folique corrigeront l'anémie liée à un déficit en vitamine B12 sans pour autant supprimer les symptômes neurologiques. En cas de déficience en acide folique, un supplément de 0,5 à 2 mg/jour est recommandé.[8]

Les personnes traitées par des **antiépileptiques** (phénytoïne, phénobarbital) devraient recevoir 4 mg/jour. Celles sous **méthotrexate** (polyarthrite rhumatoïde et psoriasis) bénéficieront de 1 mg/jour ou 5 mg/semaine.[8]

La vitamine B12 (Cobalamine)

1. Physiologie

La vitamine B12 est absorbée dans l'iléon terminal après avoir été fixée au facteur intrinsèque synthétisé par les cellules pariétales de l'estomac. Elle est transportée par des transcobalamines dans le sang et stockée dans le foie, qui constitue une bonne réserve pour 5 à 7 ans. La vitamine B12 regroupe les cobalamines (contenant du cobalt) dont les plus actives sont la **cyanocobalamine et l'hydroxycobalamine**. Elle permet la synthèse d'ADN par son rôle dans le métabolisme des acides aminés, d'où son importance pour la fabrication des globules rouges. Comme signalé plus haut, la vitamine B12 méthylée est un cofacteur de la méthionine synthétase qui transforme l'homocystéine en méthionine.

2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques

La vitamine B12 est reconnue dans le traitement de l'anémie pernicieuse ou de Biermer, seul utilité scientifiquement prouvée.[7]

Son rôle dans l'abaissement du taux sanguin d'homocystéine rejoint celui des vitamines B6 et B9 (voir ces chapitres), mais l'effet sur les maladies cardiovasculaires n'est pas concluant.[4]

3. Doses recommandées, carences et toxicité des vitamines

L'**AQR** en vitamine B12 est de 2,4 µg pour l'adulte et augmente chez la femme enceinte et allaitante (2,6 et 2,8 µg respectivement).[2] Son apport dans l'alimentation est exclusivement d'origine animale, c'est pourquoi les végétariens et surtout les végétaliens sont à risque de carence importante.

La **carence** se manifeste tout d'abord par une anémie macrocytaire mégaloblastique, induite en grande partie par le blocage de l'acide folique (voir vitamine B9). A plus long terme apparaissent des atteintes neurologiques de type polyneuropathies irréversibles

(démyélinisation), débutant dans les pieds et les mains. L'atteinte débute dans les cordons postérieurs de la moelle, avant de se propager dans les cornes antérieures et pour finir les nerfs périphériques. Ainsi, consécutivement, apparaissent des paresthésies des extrêmités, puis une ataxie avec risque de chute (perte de la proprioception) et enfin une atteinte motrice avec faiblesse, paralysie spastique et syndrome pyramidal. Parfois il existe une atteinte du nerf optique, typiquement chez les grands fumeurs. La pathogenèse est encore incomprise mais plusieurs hypothèses existent qui ne seront pas décrites ici.

La maladie de Biermer ou anémie pernicieuse est la principale cause de carence. Celle-ci est due à une malabsorption de la vitamine en raison d'une diminution de la production de facteur intrinsèque au niveau de l'estomac. Cette condition survient généralement après 60 ans, et peut être liée au vieillissement des cellules pariétales, à une maladie auto-immune provoquant une atrophie de la muqueuse gastrique, ou à un déficit héréditaire.

Le déficit en vitamine B12 est fréquent chez les personnes âgées, jusqu'à 43 %, souvent à cause de gastrite atrophique ou de malabsorption (hydrolyse, transport). Ils présentent alors un teint pâle jaunâtre lié à l'anémie et l'hyperbilirubinémie (érythropoïèse défectueuse), une glossite, des problèmes neurologiques et psychiatriques (dépression, troubles de la mémoire). Bien sûr, toute pathologie digestive interférant avec la production de facteur intrinsèque (gastrectomie) ou avec l'absorption (maladie pancréatique, anastomoses, diverticules, Crohn) peut provoquer une carence. Un syndrome myélodysplasique, un cancer, une hyperthyroïdie peuvent provoquer une déficience par consommation accrue. L'alcoolisme et la cirrhose sont également des facteurs de risque.

La vitamine B12 ne comporte **pas de toxicité**.

4. Utilisation pratique en médecine générale

Le **dosage sérique** de la **vitamine B12**, souvent utilisé pour en déterminer le statut, n'est pas un bon indicateur des concentrations tissulaires. Il peut rester longtemps normal, alors qu'une déficience est présente (rôle des transcobalamines). En général, un abaissement du taux est lié à une carence de longue date. Certaines conditions telles que la grossesse ou la déficience en transcobalamine peuvent abaisser le taux sérique sans qu'il n'y ait déficience

tissulaire. Par ailleurs, une leucémie myélocytaire ou une maladie myéloprolifération peuvent augmenter le taux sérique malgré une carence tissulaire.

Lors de la constatation d'une **anémie mégaloblastique**, il faut en déterminer la cause par des examens complémentaires et ne pas traiter d'emblée avec de l'acide folique et de la vitamine B12. La première chose à faire est de doser les vitamines. Ensuite, si une déficience en cobalamine est détectée, il faut en déterminer l'origine. Le test de Schilling avec ses variantes permet de déterminer s'il s'agit d'une malabsorption dans l'iléon ou d'une absence de facteur intrinsèque. En résumé, ce test étudie l'excrétion urinaire de radioactivité après l'administration de cyanocobalamine marquée. Si l'excrétion est basse, une seconde partie de l'examen teste la réponse à l'administration de facteur intrinsèque. Ce test peut être faussement positif en cas d'insuffisance rénale. La malabsorption est dans certains cas liée à l'incapacité à absorber la vitamine présente dans la nourriture, alors que la vitamine pure est bien absorbée. Le test de Schilling peut dans ces cas être faussement normal.[4]

Il est possible de doser les anticorps anti cellules pariétales et anti facteur intrinsèque (IgG et Ig A) qui seront positifs à 90% et 50% respectivement en cas d'anémie de Biermer. Enfin, une gastroscopie permet de visualiser l'aspect de l'estomac. En cas de gastrite atrophique, il est recommandé de faire un contrôle annuel, afin de dépister l'apparition d'un cancer.

Le dernier test diagnostique est la réponse au traitement. Une réticulocytose marquée débute après 3 jours de traitement, avec consommation de fer, nécessitant parfois un apport de fer. Les cellules deviennent normocytaires. Dans certains cas il faut compenser une baisse de potassium. Cliniquement, les patients se sentent mieux, les symptômes neurologiques sont réversibles sauf si la carence a été trop prolongée.

En cas de carence liée à l'alimentation, une dose de 10 µg/jour ou 2000 µg/semaine per os est recommandée (ampoules buvables ou comprimés en pharmacie et magasins bio).

Dans la maladie de Biermer, le **traitement** habituel consiste en une injection IM de 1 mg d'hydroxocobalamine tous les 3 mois, après une dose d'attaque de 1 mg/2 j pendant 12 jours avec un supplément de fer.[8] Cependant une alternative per os est possible. Des doses beaucoup plus élevées, de l'ordre de 1 à 2 mg/jour, permettent d'emprunter une autre voie d'absorption que celle de l'iléon terminal non tributaire de facteur intrinsèque. Seul inconvénient : cela nécessite une prescription magistrale et est plus coûteux.[7]

La vitamine C (Acide ascorbique)

1. Physiologie

La vitamine C est absorbée au niveau du duodénum et du jéjunum proximal. Elle possède de nombreuses propriétés. La plus connue est son action **oxydo-réductrice** (avec 2 formes d'oxydation) qui contrecarre les radicaux libres en interaction avec le GSH (glutathion). De plus, elle participe à des réactions d'**hydroxylation** en transportant des électrons, menant à la synthèse de collagène (tissu conjonctif), de carnitine (transporte les acides gras vers les mitochondries) et de noradrénaline (à partir de la dopamine). Elle permet également l'intégration du cholestérol dans les acides biliaires. [1][2] Elle intervient dans la régénération de la vitamine E, l'activation du folate et favorise l'absorption du fer sous sa forme ferreuse.

La vitamine C a montré un rôle dans l'immunité par son action antioxydante. Lors d'une infection, les macrophages libèrent des agents oxydants destinés à tuer les microbes. Ces agents non sélectifs agressent aussi les cellules hôtes, induisant un rôle pathogénique pour l'homme. La vitamine C protège ces cellules en détruisant ces agents. De plus, elle agit sur les symptômes en détruisant l'histamine, médiatrice de l'inflammation et de l'allergie. Elle possède probablement une action directe sur les neutrophiles et les lymphocytes.

2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques

La vitamine C est la vitamine la plus consommée mais sans doute la plus méconnue aussi. On lui attribue toutes sortes de bienfaits, et au final, chercher des preuves de son efficacité est un immense casse-tête. En résumé, on peut dire que pour la plupart des qualités qui lui sont attribuées, les études se contredisent. Les plus récentes ayant tendance à être négatives par rapport à des observations plus anciennes. Mais il reste tant de recherche à faire, on est encore bien loin d'avoir fait le tour de cette mystérieuse vitamine.

Historiquement, il faut citer **Linus Pauling**, ce grand scientifique du XXe siècle qui dans les années 60 et 70, se prit d'intérêt pour la vitamine C. Il réalisa alors une première méta-

analyse qui le mena à reconnaître à l'acide ascorbique des propriétés préventives à haute dose contre le rhume et le cancer. Il était convaincu qu'il y avait dans les vitamines un intérêt plus grand que simplement d'en traiter les carences. C'est ainsi que plusieurs livres et études ont été publiés, à l'origine de la notoriété publique que la vitamine C connaît encore aujourd'hui. Cependant, ces travaux ont été et sont toujours l'objet de controverses. Il y a d'un côté les défenseurs des théories de Pauling et de l'autre, ses détracteurs.[13] Au milieu de ce combat, une série de chercheurs ont réalisé des études récentes et moins récentes, tentant de mettre à jour les preuves objectives concernant la vitamine C.

Prévention et traitement des rhumes

Pour ce chapitre, je me suis largement basée sur les publications du groupe de chercheurs mené par le finlandais Hemilä et l'australien Douglas, pour la qualité de leurs larges revues de la littérature, reprenant toutes les études sur le sujet sur plus de 65 ans, menées en continu depuis plus de 10 ans et mises à jour régulièrement (dernière mise à jour: 2007).[14, 15] En fait, l'engouement de Pauling pour la vitamine C provient principalement d'une étude de Ritzel (1961) qui a montré que l'administration d'1 g de vitamine C à des enfants dans une école de ski suisse diminuait de 50% l'incidence des rhumes. Si cette constatation en soi est légitime, l'erreur aura probablement été d'extrapoler ces résultats à la population générale. La plupart des études portant sur des adultes de différents milieux ne montrent pas d'effet bénéfique sur l'incidence des rhumes. Quant à la durée des rhumes, bien que diminuée statistiquement (8%), cela ne correspond pas à un avantage cliniquement significatif (11 jours de maladie par an au lieu de 12). La sévérité du rhume n'est pas grandement améliorée non plus, bien qu'une étude ait observé moins de cas de pneumonie suite à un rhume dans le groupe prenant la vitamine C. Cela reste une piste à développer. Les doses étudiées sont très variables, allant de 200 mg à 30 g/jour. Un effet dose-dépendant a été suggéré, des doses de 2 g par jour donnant des meilleurs résultats (sévérité) que des doses d'1 g.
Toutes les études portant sur des population soumises à des **stress physiques aigus** (sportifs, soldats, froid), ont confirmé l'effet bénéfique de l'administration de vitamine C sur l'incidence des rhumes (réduite de moitié), et ce, avec des doses pas particulièrement élevées (1 g). Ces conditions aiguës justifient donc un apport supplémentaire de vitamine C.

Des hommes provenant du Royaume-Uni ont également bénéficié d'un effet plus important (diminution de 46%), ce qui a été attribué à leur **diète particulièrement basse** en vitamine C. Il apparaît clairement que la vitamine C est un nutriment essentiel et qu'une carence provoque un état de faiblesse comparée à une consommation suffisante.
Par ailleurs, il apparaît dans les analyses que les **enfants** auraient également plus de bénéfices que les adultes, en durée (13,6%), en sévérité et en incidence.
De façon générale, bien qu'elle ait prouvé son action sur le rhume, il ne paraît pas raisonnable d'administrer préventivement à la population générale de hautes doses de vitamine C en supplément toute une année pour le peu de bénéfice recueilli. Son intérêt doit cependant être étudié de manière plus approfondie dans des groupes de populations plus ciblés pour déterminer dans quel cas la vitamine C pourrait être bénéfique. Les études ayant porté sur les enfants sont rares et méritent d'être réalisées en raison des premières observations, d'autant plus qu'il s'agit du groupe de la population le plus fréquemment atteint de rhume.
Par contre, il serait intéressant de déterminer son éventuel **effet thérapeutique**, une fois le rhume installé. L'effet dose-dépendant est valable en thérapie également, 8 g ayant un effet supérieur à 4 g/jour. Le moment du début de l'administration de la vitamine C est un autre facteur qui paraît déterminant mais il est très difficile à contrôler dans les études. Il semble tout de même que le plus tôt est le mieux, la prise endéans les premières 24h d'apparition des symptômes donnant des résultats plus significatifs. La durée pourrait aussi être déterminante, 5 jours plutôt que 3, avec une réduction sur la durée du rhume de 50%. Malheureusement, aucune étude thérapeutique n'a été réalisée sur les enfants.

Autres infections

Plusieurs observations ont montré qu'une déficience en vitamine C est responsable d'une résistance moindre aux infections. Ceci est le cas pour les **infections respiratoires** en général (bronchite, pneumonie, tuberculose) et aussi pour les **diarrhées sévères**. La vitamine C a ensuite été testée dans le traitement des pneumonies et les résultats ont été encourageants, réduisant la sévérité des symptômes, accélérant la convalescence et réduisant la mortalité. En prévention, 3 études ont démontré une diminution de l'incidence de 80% de pneumonie, mais les groupes étudiés n'étaient pas représentatifs de la population générale. Il s'agissait de soldats, donc soumis à un stress physique élevé et d'un groupe d'hommes vivant en

communauté. Dans tous les cas, l'incidence de pneumonie y était plus élevée que dans la population générale.

La vitamine C a aussi diminué de façon très significative le risque de décès par **tétanos** dans une étude au Bangladesh, bien qu'il n'y ait pas eu de comparaison à un placebo.

Une autre étude portant sur l'intérêt thérapeutique de la vitamine C en association avec des bioflavonoïdes sur **l'herpès labial** a également montré un bénéfice tant au niveau de la douleur et de l'apparition de vésicules qu'à la durée de la maladie, et ce, d'autant plus que le traitement a été débuté tôt. [15]

Une méta-analyse publiée récemment ne montre pas de bénéfice en terme de longévité.[7]

Maladies cardiovasculaires

L'effet protecteur cardiovasculaire qu'on a attribué à la vitamine C provient de l'observation dans des études épidémiologiques du lien inverse entre la prise régulière de suppléments de vitamine C et les décès par maladies cardiovasculaires. La déficience en vitamine C chez les hommes augmentait également le risque d'infarctus. Le mécanisme proposé serait l'effet préventif de la vitamine C sur l'oxydation des lipoprotéines **LDL** et antioxydant sur les LDL peroxydés, qui a d'ailleurs été observé lors de l'administration d'1,5 g/jour chez les fumeurs. Cet effet pourrait également être produit par le biais de la régénération de la vitamine E.[4] Enfin, il y aurait également un effet anti-inflammatoire, comme en témoigne la diminution de la CRP.[12] Pourtant, dans une importante étude contrôlée, concernant des hommes de plus de 50 ans sur une période de huit ans, la vitamine C, donnée à raison de 500 mg par jour n'a pas montré d'effet sur l'incidence d'évènements cardio-vasculaires majeurs par rapport au placebo.[16] D'autres études de grande envergure portant sur les femmes et les hommes, avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaires, ont montré que des associations de type vitamine C, E et A n'ont pas apporté de bénéfice par rapport au placebo.[12]

Cancer

Les diètes caractérisées par une grande consommation de fruits et légumes sont associées à une diminution du risque de plusieurs cancers (ORL, œsophage, estomac, poumons, reins, colorectal, ovaire et vessie). Il est difficile de savoir quels composants de ces aliments sont protecteurs. Mais on sait que la vitamine C est un antioxydant présent en général dans ces

fruits et légumes, et elle pourrait être un bon candidat. Pourtant, les nombreuses études réalisées avec des suppléments de vitamine C se soldent par des résultats médiocres et il n'y a actuellement pas assez d'évidence pour conclure ni à un bénéfice ni à un risque, et ce, quel que soit le cancer étudié.[16] Il faudra probablement se résoudre au fait que, comme pour d'autres substances qui ont suscité beaucoup d'espoir, il ne s'agit pas d'une protection assurée par une seule substance isolée, mais bien d'un ensemble d'agents complémentaires et interagissant entre eux pour détoxifier, inhiber la synthèse de produits carcinogènes, former des agents chimiothérapeutiques, fixer et diluer les carcinogènes dans les intestins, altérer le métabolisme des hormones et agir en tant qu'antioxydants. Ces substances n'ont pas les mêmes effets en concert qu'isolés.[3,4]

Dégénérescence maculaire et cataracte

Une revue de la littérature publiée en 2006 a montré un intérêt léger dans le ralentissement de l'évolution de la dégénérescence maculaire chez des patients déjà atteints. La progression de la maladie est ralentie d'environ 20 % lors de la prise d'un complexe multivitaminé (500 mg de vitamine C, 400 UI de vitamine E et 15 mg de bêta-carotène). Bien que les résultats ne soient pas de grande importance, le fait qu'il n'existe actuellement aucun traitement valable rend la considération de ce traitement tout à fait légitime. [17]
Pour obtenir un bénéfice modéré en terme d'incidence de cataracte (diminution de 20%), il faudrait une prise quotidienne de suppléments de vitamine C pendant au moins 10 ans.[4]
En effet, la prévalence de la cataracte a été inversement associée au taux de vitamine C dans le sang. Des études portants sur des associations avec vitamine E et bêta-carotène n'ont pas montré de bénéfice en terme d'incidence ou de progression.[12]

Fractures et densité osseuse

La prise de vitamine C est associée à une meilleure densité osseuse. La signification clinique a pu être testée chez les femmes fumeuses, qui diminuent leur risque fracturaire si elles consomment des suppléments de vitamine C de 200 mg/jour.[4,12]

3. Doses recommandées, carences et toxicité

L'acide ascorbique tient son nom de son aptitude à combattre le **scorbut**, maladie fréquente à l'époque des marins, causée par une carence grave en vitamine C de plus de 45 jours. Celle-ci provoquait un œdème sanglant des gencives avec perte des dents, une fatigue, des douleurs articulaires dans les jambes, une atrophie musculaire, des lésions de la peau et des altérations psychologiques. Chez l'enfant ou le nourrisson malnutris, elle s'exprime par une incapacité à guérir les blessures, des oedèmes, des hémorragies, une faiblesse osseuse, cartilagineuse, dentaire et des tissus connectifs.

La vitamine C est présente en grande quantité dans les fruits, entre autres le cassis, les agrumes, les kiwis, les légumes comme le poivron, le chou-fleur, le brocoli et les pommes de terre. Elle est cependant rapidement détruite par l'oxydation, la lumière et la cuisson. La congélation aide à la conserver.

Les **recommandations** se basent au départ sur la dose (10 mg/jour) suffisante pour éviter les symptômes de scorbut. Elles y ajoutent une marge de réserve de l'ordre de 50 mg/jour. Hors, dans nos pays où la prévalence de scorbut est devenue quasi inexistante, la question n'est plus de prendre une dose pour éviter une carence terminale, mais bien de se demander quelle dose apportera le plus de bénéfice en terme de santé générale et de prévention de maladies. La question est bien loin d'être résolue, puisque nous ne savons ni quel est le statut optimal de santé à acquérir, ni quelle dose de vitamine C y est nécessaire. L'AQR en France est ainsi arbitrairement fixé à **100 mg/jour**.[2]

Une **déficience relative** en vitamine C serait la cause d'asthénie, de céphalées, de douleurs osseuses, d'oedèmes des membres inférieurs, d'une diminution de la résistance aux infections comme constaté dans les études plus haut et de troubles hémorragiques.

En cas de prise unique supérieure à 1 g, la vitamine C est moins bien absorbée, ce qui peut entraîner nausées et diarrhées. Il est donc préférable de diviser les prises sur la journée. En cas de **surdosage** chronique, la vitamine C peut devenir pro-oxydante. Bien que la consommation de hautes doses de vitamine C provoque une augmentation légère de l'oxalurie et de l'uricosurie, celle-ci n'est souvent pas significative et il n'y a pas de lien pathogénique entre la concentration urinaire de ces composants et la formation de calculs.[4]

4. Utilisation pratique en médecine générale

Les AQR sont facilement atteignables dans nos régions. Pourtant la prévalence de la déficience et d'un statut marginal en vitamine C sont encore significatifs, chez les hommes plus que chez les femmes, en fonction du type de régime alimentaire (les hommes mangent moins de fruits et légumes).

La **vitamine C** peut être dosée dans le **plasma** ou dans les **leucocytes** mais le test est en pratique ininterprétable en raison de la destruction extrêmement rapide de la vitamine. Il est communément admis que les **fumeurs** nécessitent un apport supplémentaire en vitamine C pour atteindre un total de 200 mg/jour, mais cet apport peut se faire par le biais d'une correction diététique.

La prise de vitamine C (200 mg) peut se révéler bénéfique chez les patients qui ont un **régime alimentaire pauvre en vitamine C** et qui ont de ce fait une plus grande susceptibilité aux rhumes. En cas de **rhume**, de hautes doses (4 à 10 g/ jour en plusieurs fois) peuvent se montrer bénéfiques mais doivent être données dans les 24h et pendant 5 jours, pour obtenir des effets finalement légers. Il n'est pas justifié de donner des suppléments en prévention, sauf dans des cas particuliers où des personnes vont être soumises à des **stress physiques importants** (exercice intense, froid). Dans ce cas, on peut prendre 1 g/jour, 3 à 8 semaines avant la période de stress, pour diviser par deux le risque de contracter un rhume.

En cas de **dégénérescence maculaire**, un traitement peut être proposé, en l'absence de tout autre traitement disponible, comprenant 500 mg de vitamine C, 400 UI de vitamine E et 15 mg de bêta-carotène. On peut espérer un ralentissement de la progression de 20%.

Lors de la **prise de fer** pour traiter une carence, il est judicieux d'y associer de la vitamine C, sous forme de prise alimentaire à raison de 50 à 100 mg (jus d'orange). Inversement, en cas d'hémochromatose, il n'est pas prudent de consommer des suppléments de vitamine C.

La vitamine D (calciférol)

1. Physiologie

La vitamine D est absorbée sous forme d'ergostérol au niveau du jéjunum, avant d'être transformée en ergocalciférol (vitamine D_2) puis en cholécalciférol (vitamine D_3). Cette dernière est aussi obtenue à partir du cholestérol, par synthèse cutanée sous l'effet des rayons ultraviolets. Le cholécalciférol est ensuite hydroxylé au niveau du foie en calcifédiol (25-hydroxyvitamine D_3), la forme la plus abondante, avant d'être à nouveau hydroxylé dans le rein en calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D_3), la forme active de la vitamine D. La synthèse de calcitriol est régulée par la parathormone, la prolactine et les oestrogènes. La vitamine D est transportée par la DBP dans le sang et **stockée** en petite quantité **dans le foie**. Le calcitriol agit comme une **hormone** sur le métabolisme phosphocalcique pour en maintenir l'homéostasie lorsque la calcémie et la phosphatémie diminuent. Il augmente alors l'absorption du calcium et du phosphate au niveau intestinal, il libère le calcium d'origine osseuse et en diminue l'excrétion rénale. Enfin, il exerce un feed-back négatif sur la PTH.
La vitamine D possède aussi une action modulatrice sur l'immunité. En outre, elle aurait des propriétés anticancéreuses (colon, sein, prostate, mélanome), par inhibition de la prolifération cellulaire. Enfin, elle augmente la synthèse du nerve growth factor.

2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques

Ostéoporose

La vitamine D est depuis longtemps utilisée en prévention de l'ostéoporose. Les suppléments de calcitriol permettent de retarder l'apparition de l'ostéoporose. Il existe une relation entre le taux de la 25-hydroxyvitamine D et le risque de fracture, surtout vertébrale. Une déficience en vitamine D est associée à une accélération de la perte osseuse, ce qui témoigne de l'importance de maintenir un taux minimal de 30 ng/ml. Le bénéfice maximal est obtenu à 800 UI par jour et en association avec 1 g de calcium. La population qui bénéficie le plus de ce traitement est le groupe des personnes institutionnalisées de plus de 70 ans, chez qui une carence est probable, avec une diminution d'1/4 du risque de fractures de la hanche et de fractures non vertébrales.

Par contre, les suppléments chez les patients ostéoporotiques ou ayant déjà eu une fracture n'ont pas montré un intérêt très conséquent en tant que traitement unique.
La force musculaire est également liée au taux de 25-hydroxyvitamine D. En effet, une carence est responsable de faiblesse musculaire, et l'administration de 800 UI par jour chez des personnes âgées diminue sensiblement le risque de chutes et donc de fracture (75% de réduction des chutes selon une étude portant sur des patients vivant dans des homes).[18]

Cancer

La vitamine D possède une action régulatrice sur la prolifération cellulaire, l'apoptose et l'angiogenèse. Cela explique l'effet protecteur contre le risque de cancer du côlon, du sein et de la prostate, comme en témoignent de façon concordante plusieurs études. En effet, une carence sous 20 ng/ml de 25-hydroxyvitamine D augmente le risque de cancer de 30 à 50%.[4]

Système cardio-vasculaire

La vitamine D inhibe la prolifération des muscles lisses des vaisseaux et empêche leur calcification. On a mis en évidence l'effet de la vitamine D (via l'exposition au soleil) sur la normalisation des chiffres tensionnels chez les patients hypertendus, tandis que la carence est associée à un augmentation de l'insuffisance cardiaque, des infarctus et des AVC.[4]

Autres

La vitamine D possède des propriétés modulatrices sur les monocytes et les macrophages. Elles sont en lien avec l'effet bénéfique de la vitamine D sur le risque de **sclérose en plaque**, de **diabète de type 1** et de **polyarthrite rhumatoïde**. Tant la carence a montré un risque accru d'apparition de ces maladies, tant un supplément de vitamine D réduit ce risque.[4]

3. Doses recommandées, carences et toxicité

Les **AQR** pour la vitamine D sont de 3 à 5 µg chez l'adulte.[2] Ces besoins augmentent chez l'enfant en croissance (5 à 10 µg) et chez la femme enceinte (10µg). Cependant, le besoin

alimentaire dépend de l'exposition au soleil. La vitamine D est présente principalement dans les poissons gras, les produits laitiers, et le jaune d' œuf (attention aux végétaliens).
Une **carence** en vitamine D entraîne le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte. Ces maladies sont dues à une déminéralisation de l'os stimulée par la parathormone, suite à une hypocalcémie et hypophosphatémie prolongées. Le **rachitisme** est caractérisé par une déformation des membres inférieurs en arc, des genoux protubérants, des douleurs osseuses, des muscles tendres, un thorax en pigeon, une cyphose. La radiographie montre une croissance épiphysaire accrue. La prise de sang révèle des phosphatases alcalines augmentées. L'**ostéomalacie** se présente quant à elle par des pseudofractures de la colonne, du fémur et de l'humérus et un risque accru de fracture du poignet et de la hanche. Ces patients se plaignent de douleurs et de faiblesse musculaire.
La déficience en vitamine D peut être due à un manque d'apport alimentaire ou un manque d'exposition au soleil. Mais certaines maladies influencent le statut en vitamine D. Celles qui provoquent une malabsorption intestinale (diverticulose jéjunale, maladie coeliaque, bypass jéjuno-iléal, gastrectomie) augmentent le risque d'ostéomalacie. Une atteinte hépatique (cirrhose biliaire primaire, cholestase prolongée, mucoviscidose) empêche l'absorption de la vitamine D par manque de sels biliaires et interfère avec son transport et son métabolisme. L'ostéodystrophie rénale en cas d'insuffisance rénale est due en grande partie à l'incapacité à fabriquer la 1,25 OH vitamine D_3. Une hypoparathyroïdie réduit la production de 1,25 OH vitamine D_3, avec pour conséquence une hypocalcémie. A l'inverse, une hyperparathyroïdie en augmente le taux. Certaines autres pathologies augmentent aussi les taux de vitamine D, de calcémie et de calciurie. C'est le cas de la sarcoïdose (production de 1,25 OH vitamine D_3 par les macrophages) et de l'hypercalciurie idiopathique.
Il existe un rachitisme génétique de type 1 autosomal récessif (incapacité à transformer la 25 OH vitamine D_3 en 1,25 OH vitamine D_3) et de type 2 (résistance à la vitamine D).
L'utilisation d'antiépileptiques comme la phénytoïne et le phénobarbital et de corticoïdes modifie également le métabolisme du calcium en diminuant l'effet de la vitamine D.
L'alcoolisme chronique provoque une diminution de la vitamine D circulante, entraînant une diminution de la masse osseuse. Enfin, avec l'âge, la vitamine D diminue en raison d'une baisse de production au niveau de la peau et d'une diminution de la fonction rénale.
Une **intoxication** à la vitamine D provoque une hypercalcémie et une hyperphosphatémie, entraînant une calcinose du rein, des poumons, du cœur, et du tympan (surdité). Les

symptômes sont généralement des céphalées et des nausées, mais aussi des calculs rénaux, une surdité, la constipation, la polyurie et polydipsie. Les enfants sont plus sensibles à une hypervitaminose. Chez eux, elle peut provoquer des troubles digestifs, une fragilité osseuse et un retard de croissance. Les limites maximales sûres de consommation sont fixées à 25 µg/j (1000 UI) pour le nourrisson et 50 µg (2000 UI) pour l'enfant et l'adulte.

4. Utilisation pratique en médecine générale

La carence en vitamine D peut être évaluée par le **dosage sérique de la 25-hydroxyvitamine D**. Le taux minimum est de 30 ng/ml. En-dessous de 20 ng/ml, il s'agit d'une carence franche, entre 20 et 30 ng/ml, une carence relative. Or selon ces valeurs, on estime qu'1 milliard de personnes présente un déficit en vitamine D, et la carence est surtout prévalente dans les régions nordiques où le soleil est peu présent et un régime riche en vitamine D inhabituel. Dans nos contrées donc, la plupart des gens sont carencés, mais l'indication de **suppléments** chez les personnes saines est controversée. Ceux-ci sont tout de même conseillés chez les enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées qui s'exposent peu au soleil, celles qui ont une peau foncée, et en cas de traitement par cortisone.

L'exposition au soleil nécessaire pour atteindre les besoins corporels en vitamine D n'est pourtant pas si longue. Il suffit d'exposer le visage, les bras et les mains, ou les bras et les jambes, durant 10 à 15 minutes, 2 à 3 fois par semaine.[1] Les personnes qui s'exposent peu au soleil devraient recevoir des suppléments de 1000 UI/jour, durant l'automne et l'hiver ou même toute l'année.

Les **nourrissons** à peau foncée et nourris exclusivement au sein, s'ils sont peu exposés au soleil, ainsi que ceux qui souffrent de malabsorption intestinale ou qui prennent des antiépileptiques sont à risque de développer un rachitisme. Chez ceux-ci, on administre de la vitamine D (200 à 400 UI/jour de cholécalciférol) en prévention jusqu'à l'âge de 5 ans.

Il existe **4 formes de vitamine D** proposées en traitement[8] :

- Le cholécalciférol et le calcifédiol, indiqués lors d'un apport insuffisant
- Le calcitriol, forme active, indiquée lors d'une incapacité hépatique ou rénale et d'une hypoparathyroïdie

- L'alphacalcidol, dérivé synthétique qui se transforme en calcitriol dans le foie, indiquée pour les carences liées à une dysfonction rénale ou à une hypoparathyroïdie

Les formes naturelles induisent moins d'effets secondaires.

En cas de **rachitisme**, une dose de 360 UI de calcifédiol ou de 3000 UI de cholécalciférol par jour est suffisante. En cas d'**ostéomalacie**, il faut administrer 1000 à 5000 UI de calcifédiol par jour, et jusqu'à 12500 UI s'il y a une malabsorption associée.

Toutes les femmes ménopausées ou toutes les personnes âgées ne doivent pas recevoir de supplément en **prévention de l'ostéoporose et des fractures**. Il est justifié cependant de traiter par une association de vitamine D (800 UI de colécalciférol) et de calcium (1 g) systématiquement les personnes institutionnalisées de plus de 70 ans et les personnes âgées de plus de 80 ans. Les patients recevant un traitement pour l'ostéoporose doivent également recevoir des compléments de calcium et de vitamine D.

La vitamine D est aussi utilisée dans le traitement de l'ostéodystrophie rénale, du psoriasis et de l'hypoparathyroïdie. En cas d'insuffisance rénale, une dose de 0,5 à 2 µg/jour d'alphacalcidol ou 0,25 à 0,50 µg de calcitriol est conseillée, en fonction de la calcémie.

En cas d'hypoparathyroïdie, la dose va de 1 à 3 µg/jour d'alphacalcidol.

Dans le **psoriasis** léger à modéré, la vitamine D est appliquée localement sur les plaques. Son action étant lente, elle est souvent associée à des corticoïdes.

La vitamine D est contre-indiquée en cas d'hypercalcémie et de sarcoïdose, en raison du risque d'hypercalciurie, dans quel cas il vaut mieux rester à une concentration sérique comprise entre 20 et 30 ng/ml.[2]

La vitamine E *(tocophérols et tocotriénols)*

1. Physiologie

La vitamine E est transportée par les micelles avant d'être absorbée et conduite via les particules LDL vers le foie, les surrénales et le tissu adipeux, plus précisément dans les membranes cellulaires et mitochondriales, où elle exerce son pouvoir

antioxydant. Elle joue un rôle dans l'immunité et possède une action anti-thrombotique en diminuant l'agrégabilité plaquettaire. L'α-tocophérol est la forme la plus active de la vitamine E. Le mot tocophérol provient du grec « *tokos* » : accouchement, race et « *pherein* » : porter, rappelant son importance pour le système reproducteur des animaux.[19]

2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques

Maladies cardio-vasculaires

Plusieurs études épidémiologiques ont montré une relation entre le taux sanguin de tocophérol, une alimentation riche en vitamine E et une diminution de la mortalité cardio-vasculaire.[4] Mais selon des études récentes de grande ampleur, l'administration régulière de 400 UI à 600 UI de vitamine E n'a apporté aucun bénéfice cardiovasculaire, contrairement à ce qu'avaient suggéré les études observationnelles antérieures. Elle a même été associée à un risque accru d'accident vasculaire cérébral hémorragique.[16,22] Ces résultats peuvent être étendus à des populations de patients de plus de 55 ans étant déjà atteints de maladies cardio-vasculaires ou souffrant de diabète.[21] Si les suppléments de vitamine E n'ont pas montré de bénéfice pour la population générale, il existe des sous-groupes de population, qui pour une raison particulière, carence ou fragilité spécifique, pourraient bénéficier d'un apport supplémentaire. On a pu mettre en évidence un groupe de patients de plus de 55 ans souffrant de diabète de type 2, et présentant un génotype particulier, associé à un risque plus élevé d'accident cardio-vasculaire : le génotype pour l'haptoglobine Hp 2-2, une protéine. Ce génotype particulier pour cette protéine antioxydante expose les diabétiques à un stress oxydatif majeur, en raison d'une activité inférieure par rapport aux autres génotypes. Or, ce groupe de patients à risque représente 40% des diabétiques. Cliniquement, ce sous-groupe est à un risque 3 fois plus élevé de faire un accident cardio-vasculaire que les autres sous-groupes. Et en pratique, sur un an et demi d'étude, ces patients, traités simultanément par des statines et un supplément de vitamine E de 400 UI par jour, ont présenté un risque 3 fois inférieur de faire un accident cardio-vasculaire que ceux du même groupe traités uniquement par des statines, tous les autres traitements étant comparables. Ce qui les ramène pratiquement au même risque que les autres sous-groupes

sous statines. On peut donc en conclure que pour ceux-ci, un apport supplémentaire de vitamine E a été bénéfique.[22]

Thromboembolie veineuse

Il ressort d'une large étude américaine ayant suivi des femmes de plus de 45 ans sur 10 ans, que la vitamine E, donnée à raison de 600 UI tous les deux jours, diminue le risque de thromboembolie veineuse de 21% en général, et que les groupes de femmes qui en bénéficient le plus sont celles ayant déjà eu un antécédent ou prédisposées par une anomalie génétique (facteur V de Leyden, mutation de la prothrombine) (44 et 49% respectivement). Cet effet n'est pas bien expliqué mais aurait son origine dans une action antagoniste possible de la vitamine E sur la vitamine K.[23]

Cancer

En ce qui concerne les effets prometteurs de prévention contre le cancer de la prostate, effets mis en évidence par hasard, lors d'une étude en 1994, une étude parallèle à l'étude[16] citée ci-dessus, donne également des résultats négatifs.[24] Différentes études concordent pour dire que la vitamine E, même à dose plus importante (400 UI/jour), ne montre aucun effet sur l'incidence ni la mortalité liée au cancer de la prostate chez des hommes de plus de 50 ans, ni même d'ailleurs d'autres cancers.[24,25]

Infections

La vitamine E est actuellement étudiée avec grand intérêt pour son rôle régulateur dans l'immunité chez les personnes âgées. En effet, au niveau biologique, la vitamine E contrecarre des dysfonctions des cellules T liées à la vieillesse, les rendant plus efficaces contre les infections.[25] Cela en ferait donc un possible traitement préventif contre certaines infections, notamment respiratoires chez les personnes âgées. Cette hypothèse est étayée par diverses études, qui montrent une incidence diminuée de 20% d'infections respiratoires hautes (mais pas basses), en particulier les « rhumes » chez des personnes âgées de plus de 65 ans vivant dans des homes.[26] La dose préconisée est de 200 UI/jour (DL-α-tocophérol). La plupart des autres grandes études ne montrent pas de bénéfice, et certainement pas chez les hommes d'âge moyen.[15]

Tabagisme

L'effet de la vitamine E est modifié par le facteur fumeur. Une étude a montré une augmentation de la sévérité et de la durée des infections respiratoires chez des personnes âgées de plus de 60 ans. De plus la vitamine E pourrait augmenter le risque de pneumonie chez les patients fumeurs depuis un âge précoce, alors qu'elle serait bénéfique chez des patients qui ont commencé à fumer plus tard. Dans un même ordre d'idée, la vitamine E a eu un effet bénéfique sur le risque de rhume chez des patients qui fumaient entre 5 et 14 cigarettes par jour et vivant en ville, alors qu'elle a augmenté l'incidence de rhume chez les patients fumant plus et vivant loin des villes.[27]

Arthrite rhumatoïde

Trois études ont montré qu'un apport de 1200 UI de vitamine E diminue les douleurs causées par l'arthrite rhumatoïde.[19]

Maladies neurodégénératives

Etant donné que des mécanismes de stress oxydatifs sont incriminés dans la physiopathologie des maladies d'Alzheimer ou de Parkinson, la vitamine E pourrait être intéressante dans la prévention et dans le ralentissement de la progression de ces maladies. La concentration sanguine de vitamine E est d'ailleurs plus basse chez les patients atteints d'Alzheimer. Seulement une étude a montré un ralentissement dans la progression de cette maladie avec une dose très élevée de tocophérol (2000 UI). Quant à la maladie de Parkinson, il semblerait qu'une alimentation riche en vitamine E serait plus protectrice que des suppléments en prévention.[4,19]

Mortalité et morbidité

Au cours des études dont l'objectif a été d'étudier les effets bénéfiques potentiels de la vitamine E, des résultats négatifs inattendus ont pu être observés. La Vitamine E a montré un risque accru de mortalité, toutes causes confondues, de 4%.[7] Il semblerait que le risque

est plus important à des doses > 400 UI/jour, et les causes seraient principalement d'origine oncologique et cardiovasculaire (hémorragie cérébrale).[28,29]

A des doses plus basses (50 à 200 mg/jour), des effets morbides ont également été observés, mais la plupart du temps uniquement dans des sous-groupes de patients.

En conclusion, on ne peut pas extrapoler les effets néfastes à toute la population générale, mais il n'est pas non plus possible de prétendre que la vitamine E, même à petite dose soit sans risque.[29] D'autre part, l'effet de la vitamine E semble dépendre de plusieurs facteurs comme le tabac, le lieu de résidence et l'âge.

Ces résultats doivent cependant être nuancés. Selon certains chercheurs, les populations étudiées étaient inadéquates, ayant un stade déjà avancé d'athérosclérose. D'autre part, la vitamine utilisée en supplément est souvent une forme synthétique, cette dernière étant considérée comme moins efficace. Quant à l'α-tocophérol seule, son administration empêche l'absorption d'autres vitamines liposolubles et notamment d'autres formes de vitamine E (β, γ, δ), qui pourraient dès lors se retrouver en déficit et provoquer les effets néfastes observés. De plus, la vitamine E est plus efficace en association avec d'autres antioxydants grâce à leur effet synergique, ce qui explique les différences de résultats quant elle est donnée en complexe. Pour permettre une activité optimale, elle devrait également être associée à un apport en acides gras polyinsaturés (oméga-3), souvent insuffisant dans notre alimentation.[19]

3. Doses recommandées, carences et toxicité des vitamines

Les **AQR** ont été arbitrairement fixées à 15 mg d'alpha-tocophérol. Il n'y a absolument aucune évidence concernant la dose minimale requise, ni le lien avec la concentration plasmatique. La vitamine E est présente dans les oléagineux (amandes, noix, cacahuètes) et les huiles végétales (tournesol, arachides, olive).

Sauf en cas de malabsorption, la **carence** en vitamine E est pratiquement impossible, étant donnée la variété d'aliments dans lesquels on peut la trouver et la capacité du corps à la stocker. On ne connaît d'ailleurs pas de symptôme témoignant d'une carence éventuelle. Par contre une déficience relative est probablement courante et pourrait se traduire par un

syndrome neuro-dégénératif, une déficience immunitaire et une augmentation des pathologies cardiaques ischémiques.

La vitamine E ne présente **aucune toxicité**, cependant, à haute dose, elle diminue l'absorption des autres vitamines liposolubles, entraînant des signes de déficience en vitamine A, D et K. Cela pourrait d'ailleurs expliquer en partie les effets négatifs d'une supplémentation à long terme.

4. Utilisation pratique en médecine générale

Si la carence vraie est rare, il est probable que l'apport en vitamine E dans nos régimes occidentaux n'atteigne pas les AQR. Le **dosage plasmatique de tocophérol** est le plus couramment pratiqué et donne une idée suffisamment fiable du statut en vitamine E.

La vitamine E est reconnue pour son action **antioxydante** mais son indication dans la prévention cardiovasculaire et oncologique reste très controversée. On suspecte que certains groupes de population pourraient en bénéficier mais ceux-ci restent à définir clairement. Il en va de même pour la prévention d'infections respiratoires supérieures chez les personnes âgés, celles vivant dans des homes en villes étant susceptibles d'y trouver un intérêt.

Les doses quotidiennes à ne pas dépasser ont été fixées à 1000 mg/jour (1500 UI), mais l'étude de doses supérieures n'est pas découragée. En effet, la vitamine E n'a pas montré d'effets secondaires dans la plupart des études. Cependant, autant des doses proches de 1500 UI paraissent assez sûres pour la population en général, autant de petites doses inférieures à 200 UI peuvent être néfastes pour certains groupes de population.

Une **alimentation riche** en cette vitamine est sans risque et devrait être conseillée chez les personnes à risque des maladies précitées (diabétiques, fumeurs, alcooliques, cardiaques,…).

La vitamine K *(phytoménadione, ménaquinone)*

1. Physiologie

La vitamine K est absorbée dans l'intestin grêle et le côlon puis transportée par les lipoprotéines vers le foie, où elle permet la synthèse de 4 **facteurs de coagulation** (II, VII, IX et X), en tant que cofacteur d'une protéine carboxylase. La vitamine K aurait également une fonction dans la **calcification des os** ainsi que dans le métabolisme des **sphingolipides**.

2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques

Anticoagulation

Dans le milieu médical, on connaît mieux cette vitamine pour ses antagonistes anticoagulants, les dérivés coumariniques. Ceux-ci agissent en interrompant le cycle de la vitamine K qui permet sa régénération après sa réduction dans les réactions de carboxylation. Le rôle de la vitamine K a été récemment étudié chez ces mêmes patients anticoagulés, et il en ressort qu'une carence augmente le risque de saignements, et est associée à des fluctuations plus importantes de l'INR. Une étude en double aveugle portant sur 76 patients sous warfarine, et dont l'INR était instable, montre que la prise quotidienne de 150 µg de vitamine K a permis de stabiliser l'INR dans 54% contre 21% dans le groupe placebo, toute autre cause de fluctuation étant exclue.[7]

Métabolisme osseux

Le rôle de la vitamine K dans le métabolisme osseux est mal connu. Au niveau clinique, un faible taux et une consommation faible de vitamine K sont associés à un risque accru de fracture de hanche chez les personnes âgées. On pourrait alors s'attendre à un risque accru de fracture chez les patients traités par anti-coumariniques, mais les études n'ont pas confirmé ce lien. Une méta-analyse au Japon a montré chez les femmes un effet protecteur de hautes doses de vitamine K (45 mg) sur les fractures vertébrales et de la hanche.[4] En Europe, des doses de 200 à 1000 µg/jour de vitamine K ont augmenté l'effet bénéfique des suppléments de calcium et de vitamine D sur la densité osseuse. Ces résultats doivent encore être confirmé par des études randomisées sur des populations occidentales.[4,30]

3. Doses recommandées, carences et toxicité des vitamines

L' **AQR** chez l'adulte est estimé à 45 µg. On trouve la vitamine K_1 (phytoménadione) dans les légumes verts à feuilles et certaines huiles végétales. La **carence** en vitamine K est quasi inexistante chez l'adulte, en raison d'une production (50%) de vitamine K_2 (ménaquinone) par la flore intestinale au niveau du grêle terminal. Mais elle peut être suspectée chez les patients souffrant de malabsorption (des graisses), en cas de prise prolongée d'antibiotiques détruisant la flore intestinale, d'obstruction biliaire et de maladie hépatique. Les céphalosporines de 2e et 3e génération sont également impliquées par une légère action coumarinique. Le phénobarbital et la diphénylhydantoïne pris par la mère peuvent provoquer une hémorragie chez le nouveau-né. Les patients traités par coumariniques sont continuellement déficients en vitamine K, ce qui augmente le risque hémorragique.
Le **nourrisson**, vers l'âge de 2 à 5 jours, et surtout s'il est prématuré, peut développer la maladie hémorragique du nouveau-né. Ce syndrome est dû à l'immaturité de la flore intestinale et apparaît lorsque l'alimentation se fait exclusivement au sein, le lait maternel étant pauvre en vitamine K.
Il n'y a **aucun risque** à la prise de phytoménadione ou de ménaquinone, quel que soit le mode d'administration. Par contre, un excès de ménadione (vitamine K_3) peut provoquer une atteinte hépatique et un ictère sévère chez les nourrissons, probablement par anémie hémolytique.

4. Utilisation pratique en médecine générale

La déficience en vitamine K s'exprime par une **hypoprothrombinémie**, menant à un allongement du temps de coagulation. Le dosage sérique de la vitamine K_1 (phylloquinone) est possible, mais sa signification clinique n'est pas clairement établie.
L'administration quotidienne de 150 µg de vitamine K est recommandée chez les patients anticoagulés par coumariniques dont l'**INR est difficile à équilibrer**. Il faut avoir exclu préalablement toute autre cause d'instabilité comme des intéractions médicamenteuses, alimentaires ou maladies intercurrentes. Parallèlement, la dose de coumarinique devra être

légèrement augmentée (16% environ). Cette indication pause problème quant à l'absence de spécialité adaptée aux doses requises.

En cas d'**hémorragie** ou de tendance hémorragique liée à une insuffisance en vitamine K, par exemple en cas de surdosage en coumarinique, il faut administrer par voie orale ou intramusculaire (plus sûre que veineuse) une dose de 0,5 à 5 mg de phytoménadione. En cas d'hémorragie grave, la dose est de 10 à 20 mg.

Les **nouveau-nés** reçoivent systématiquement de façon préventive une injection intramusculaire de vitamine K (2 mg de phytoménadione) pour prévenir une possible hypoprothrombinémie. Les **nourrissons** nourris exclusivement au sein doivent recevoir en outre un supplément quotidien de 25 µg de la 2^{e} semaine jusqu'au 3^{e} mois.

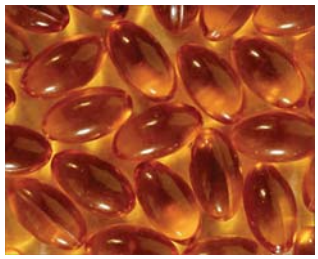
Une nouvelle spécialité (Calx Plus®) associe 600 mg de calcium, 300 UI de vitamine D et 65 µg de phytoménadione. Elle est proposée pour la **prévention des fractures** vertébrales et de la hanche. La consommation d'aliments riches en vitamine K peut être conseillée aux personnes présentant un risque accru de fractures, mais ces suppléments systématiques ne peuvent être recommandés à l'heure actuelle.

LES VITAMINES ANTIOXYDANTES : SU.VI.MAX.

L'étude SU.VI.MAX est la plus grande étude nutritionnelle jamais réalisée en Europe. Conduite en France sous la direction du Dr Serge Hercberg (Institut Scientifique et Technique de la Nutrition et de l'Alimentation et Unité de Surveillance et d'Epidémiologie Nutritionnelle, Paris), cet essai randomisé en double aveugle qui a duré 8 ans, portait sur plus de 13 000 femmes et hommes adultes supposés en bonne santé. L'objectif était d'établir la nature causale du lien entre un apport bas de nutriments antioxydants et le risque de cancer ou de cardiopathies ischémiques. Sa particularité fût d'administrer des suppléments à doses nutritionnelles. Les antioxydants administrés seuls ont souvent donné des résultats médiocres. Ici, il s'agissait d'une association de plusieurs antioxydants qui devait permettre une action synergique. On sait par exemple que la vitamine C réduit l'oxydation de la vitamine E, c'est pourquoi, leur association en tant qu'antioxydants

pourrait être souhaitable. Plusieurs études ont montré un lien réciproque entre la concentration de vitamine C et E dans le corps.[24] La formule administrée était la suivante : β-carotène 6 mg, Vitamine C : 120 mg, Vitamine E : 30 mg, Sélénium : 100 µg, Zinc : 20 mg. Les résultats ont montré un bénéfice sur le risque de développer un cancer de 31% et sur le taux de mortalité de 36%, mais uniquement chez les hommes. L'absence de bénéfice pour les femmes a été attribuée au fait que celles-ci ont déjà en moyenne une consommation plus élevée de fruits et légumes. Les taux sanguins d'antioxydants était d'ailleurs plus faibles chez les hommes au début de l'étude.[2,31]

ALIMENTS OU SUPPLEMENTS ?



Il est clair qu'une alimentation équilibrée en nutriments essentiels est indispensable pour se maintenir en bonne santé. L'isolement et la purification des vitamines pour en faire des suppléments alimentaires n'a pas montré beaucoup de bénéfices dans la population générale, et même, des effets toxiques ont été mis en évidence. C'est finalement le type de régime alimentaire qui apparaît prometteur en terme de santé et de prévention et non une supplémentation par des nutriments isolés. Les vitamines en supplément trouvent probablement leur intérêt dans certaines indications particulières et pour certains groupes de la population.

CONCLUSION

Le mot « vitamine » inspire souvent une vague notion de composants naturels plutôt « sympathiques », bien que mystérieux. En réalité, ce mot regroupe des composants aux effets extrêmement variés et essentiels. On ne peut s'empêcher de se passionner par la découverte de leur physiologie, de leurs effets et d'admirer leurs multiples implications dans toutes ces réactions vitales que nous avons tant étudié sans jamais accorder d'attention à ces petites vitamines sans lesquelles elles seraient impossibles.

C’est sans doute cette découverte envoûtante qui a poussé tant de scientifiques à chercher dans les vitamines plus qu’un simple élément constitutif de notre corps, en l’occurrence des vertus thérapeutiques extraordinaires.

L’engouement pour les vitamines a été général dans la population, à en voir la quantité de suppléments vitaminiques consommée au nom de bienfaits multiples. La population consommant des suppléments vitaminiques est évaluée à 30% aux Etats-Unis et 15 à 20% en France.[7]

A l’opposé, les théories scientifiques les plus sobres excluent les vitamines de l’arsenal thérapeutique, en dehors des carences avérées. Elles prétendent qu’une alimentation équilibrée apporte toutes les vitamines nécessaires au bon fonctionnement du corps. Encore faudrait-il définir ce qu’est une alimentation équilibrée et déterminer quelle marge de la population la respecte réellement. De plus, plusieurs facteurs liés à la modernité sont à même d’appauvrir nos statuts en vitamines, comme la culture intensive, les pesticides, le traitement des aliments, les produits de conservation, le raffinage (qui détruisent les vitamines), une alimentation trop riche en sucre et en graisse (augmentant la métabolisation), la consommation d’alcool, certains médicaments, la pilule (diminuant la disponibilité), le stress (accroissant la consommation),...

Au stade actuel de nos connaissances, on a encore beaucoup à apprendre sur les effets physiologiques des vitamines, leurs mécanismes et leurs implications sur la santé. Beaucoup d’hypothèses thérapeutiques doivent encore être confirmées par des études.

Et si des concentrations basses en vitamines peuvent être objectivées par des dosages biologiques, les valeurs optimales à atteindre sont encore loin d’être établies.

Les études portant sur des apports physiologiques en vitamines, par complément ou par l’alimentation sont donc aussi importantes que celles portant sur les suppléments à haute dose.

De façon générale, il apparaît clairement que l’effet des vitamines varie selon les groupes de personnes étudiés, en fonction de leurs facteurs de risque, leur régime alimentaire, leur condition physiologique, leur environnement, leur activité et leurs particularités génétiques. La priorité doit être donnée à la détermination des groupes et sous-groupes qui pourront tirer bénéfice de la prise de suppléments vitaminiques.

Enfin, la nécessité de garder une approche globale et fonctionnelle tant dans les études que dans la pratique clinique apparaît clairement au long de ce travail, au vu des intéractions

multiples entre les vitamines et les autres nutriments d'une part, et la biochimie du corps d'autre part.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIE

1. L. Kathleen Mahan ; Sylvia Escott-Stump: Krause's Food & Nutrition Therapy, 12e. Saunders Elsevier 2008
2. Jacques Médart : Manuel pratique de nutrition, L'alimentation préventive et curative. Editions De Boeck Université 2005
3. Mireille Dubost : La nutrition, 3e édition. Chenelière Education 2006
4. Robert B. Rucker ; John W. Suttie; Donald B. McCormick; Lawrence J. Machlin: Handbook of vitamins, third edition revised and expanded. Marcel Dekker 2001
5. Roussel Michel : Le guide pratique des vitamines. Alpen Editions. 2007

ARTICLES ET ETUDES

6. http://www.dico-vitamines.com/definition.shtml
7. Cogan E. : **Nouvelles indications pour de vieilles vitamines**. *Rev Med Brux 2008 ; 29 : 368-72*
8. Répertoire commenté des medicaments 2008. CBIP
9. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M: **Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine. prophylaxis**. A randomized controlled trial. *Neurology 1998;50:466-70*. Résumé et commentaire publiés dans *Evidence-Based Medicine 1999;3(5):151* et *ACP Journal Club* 1998;129:33. Migraine : la riboflavine à fortes doses réduit la fréquence des crises.
10. http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=**vitamine_b6**_ps. Françoise Ruby. Réviseure :Paula Brown, BSc. Comb. Hon. (Chimie & Biochimie), MSc. (Chimie). *Mise à jour : 6 septembre 2005*
11. http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=**vitamine_b9**_ps. Françoise Ruby. Réviseur : Charles Ramassamy, Ph.D., professeur-chercheur, INRS-Institut Armand-Frappier (juin 2006). *Fiche mise à jour : juillet 2006.*
12. http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=**vitamine_c**_ps. Françoise Ruby, avec la collaboration de Jean-Yves Dionne, pharmacien. Réviseur :

Guy Rousseau, Ph.D, chercheur adjoint, Département de pharmacologie, Université de Montréal (avril 2006). *Fiche mise à jour : 5 février 2007*

13. **Linus Pauling**. http://fr.wikipedia.org/wiki/Pauling
14. Harri Hemilä, Elizabeth Chalker, Barbara Treacy, Bob Douglas: **Vitamin C for preventing and treating the common cold**. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Issue 1, 2009*
15. Harri Hemilä, University of Helsinki, Faculty of Medicine, Department of Public Health.: **Do vitamins C and E affect respiratory infections?** *Academic Dissertation, January 2006*. [http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/kansa/vk/hemila/]
16. Howard D. Sesso; Julie E. Buring; William G. Christen; Tobias Kurth; Charlene Belanger; Jean MacFadyen; Vadim Bubes; JoAnn E. Manson; Robert J. Glynn; J. Michael Gaziano **Vitamins E and C in the Prevention of Cardiovascular Disease in Men**: The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial. *JAMA, November 12, 2008; 300: 2123 - 2133*.
17. Jennifer R Evans[1]: **Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration**. *[1]Cochrane Eyes and Vision Group, ICEH, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK*
18. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique : **Traitement médicamenteux de l'ostéoporose.** Fiche de transparence. *Supplément aux Folia Pharmacotherapeutica. Juillet 2008*
19. http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=**vitamine_e**_ps. Recherche et rédaction : Pierre Lefrançois et Françoise Ruby, avec la collaboration de Jean-Yves Dionne, pharmacien. Réviseure : Sandra Miller, Ph.D., professeure titulaire, Département d'anatomie et biologie cellulaire, Faculté de médecine, Université McGill. *Mise à jour : 17 juillet 2006*
20. I-Min Lee, MBBS, ScD; Nancy R. Cook, ScD; J. Michael Gaziano, MD; David Gordon, MA; Paul M Ridker, MD; JoAnn E. Manson, MD, DrPH; Charles H. Hennekens, MD, DrPH; Julie E. Buring, ScD : **Vitamin E in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. The Women's Health Study**: A Randomized Controlled Trial. *JAMA. 2005;294:56-65*.
21. The HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators: **Effects of Long-term Vitamin E Supplementation on Cardiovascular Events and Cancer**: A Randomized Controlled Trial. *JAMA, March 16, 2005; 293: 1338 - 1347.*
22. Blum et al: **Dual Therapy With Statins and Antioxidants Is Superior to Statins Alone in Decreasing the Risk of Cardiovascular Disease in a Subgroup of Middle-Aged Individuals With Both Diabetes Mellitus and the Haptoglobin 2-2 Genotype**. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Bio. 2008;28:e18-e20*.

23. Glynn et al : **Effects of Random Allocation to Vitamin E Supplementation on the Occurrence of Venous Thromboembolism**: Report From the Women's Health Study. *Circulation 2007;116:1497-1503*.
24. J. Michael Gaziano; Robert J. Glynn; William G. Christen; Tobias Kurth; Charlene Belanger; Jean MacFadyen; Vadim Bubes; JoAnn E. Manson; Howard D. Sesso; Julie E. Buring: **Vitamins E and C in the Prevention of Prostate and Total Cancer in Men**: The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial. *JAMA, January 7, 2009; 301: 52 - 62*.
25. Wu and Meydani : **Age-associated changes in immune and inflammatory responses: impact of vitamin E intervention**. *J. Leukoc. Biol. 2008;84:900-914*.
26. Simin Nikbin Meydani; Lynette S. Leka; Basil C. Fine; Gerard E. Dallal; Gerald T. Keusch; Maria Fiatarone Singh; Davidson H. Hamer: **Vitamin E and Respiratory Tract Infections in Elderly Nursing Home Residents**: A Randomized Controlled Trial. *JAMA, August 18, 2004; 292: 828 - 836.*
27. Hemila et al :**The effect of vitamin e on common cold incidence is modified by age, smoking and residential neighborhood**. *J. Am. Coll. Nutr. 2006;25:332-339*.
28. Bjelakovic et al: **Mortality in Randomized Trials of Antioxidant Supplements for Primary and Secondary Prevention**: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-857.
29. Hemila : **Potential harm of vitamin E supplementation**. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005;82:1141-1142.
30. http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=**vitamine_k**_ps. Françoise Ruby et Pierre Lefrançois, en collaboration avec Jean-Yves Dionne, pharmacien (juillet 2002). Réviseur : Guy Rousseau, Ph.D, chercheur adjoint, Département de pharmacologie, Université de Montréal (novembre 2006). *Fiche mise à jour : juin 2008*
31. Nicolas Guggenbühl : **SU.VI.MAX**. : *" HEALTH & FOOD " numéro 60, Août-Septembre 2003*

ANNEXES

ANNEXE 1 : RECOMMANDATIONS

VITAMINES	AQR				LIMITE DE SECURITE
	Adulte*	Adulte**	Enfant	Grossesse/allait	
Vitamine A	800 µg ER	600 – 800 µg ER	400 – 550 ER	700 ER / 950 ER	1000 µg
Vitamine D	5 µg	3 – 5 µg	5 – 10 µg	10 µg	25 µg
Vitamine E	10mg	12 µg 10mg			40 mg
Vitamine K	45 µg	45 µg	15 – 40 µg		-
Vitamine B1	1,4 mg	1,5 mg 1,4	0,4 – 1,1 mg	1,6 mg / 1,8 mg	-
Vitamine B2	1,6 mg	1,6 mg	0,8 – 1,6 mg	1,8 mg	-
Vitamine B3	18 mg	14 mg 18	6 – 12 mg	16 mg	33 mg
Vitamine B5	6 mg	6 mg			-
Vitamine B6	2 mg	2 mg			5 mg
Vitamine B8	0,15 mg	0,15 mg			-
Acide folique	0,2 mg	0,2 mg			600 µg
Vitamine B12	1µg	1µg			-
Vitamine C	60 mg	100 mg	60 – 75 mg	120 mg	1000 mg

*AQR adulte provenant de l'AR du 3 mars 1992 (Belgique)

**AQR adulte, enfant, grossesse/allaitement et limite provenant des normes françaises (reprises dans le texte)

ANNEXE 2 : EXEMPLES DE SPECIALITES

Vitamine	Indication	Molécule	Spécialité	Dose	Quantité	Prix
Vitamine A	Acné Acné avec comédons Psoriasis rebelle Psoriasis léger à modéré peau et cuir chevelu	Isotrétinoïne Adapalène Acitrétine Tazarotène	Roaccutane® 10 mg Differin® gel ou crème Néo-tigason® Zorac® 0,5 mg/g	0,5 mg/kg/j 4 mois 1 x/j 25 à 50 mg/j 3 mois 1 x/j 12 sem (max 10% corps)	30 caps 60 g 30 caps 60 g 0,5	21,93 b 18,20 29,79 b 37,65 b
Vitamine B1	Carence, alcoolisme	Thiamine HCl	Benerva 300 mg	1 à 2 co/j	20 co	2,90
Vitamine B2	Magistrale					
Vitamine B3	Pas d'intérêt seul, effets secondaires +++					
Vitamine B5	Brûlure légère, ulcère, irritation, isotrétinoïne	Dexpanthénol	Bepanthol 50 mg/ml Crème, pommade	1 x/j	50 ml 30 ml	4,54 3,84
Vitamine B6	Anémie falciforme Syndrome prémenstruel	Pyridoxine	Pyridoxine® 250 mg	½ co/j 1 co/j	20 co	5,05
Vitamine B8	Pas de spécialité, très peu utilisée					
Acide folique	Prévention malformation Grossesse à risque Carence Antiépileptiques Méthotrexate (PPR, psoriasis)	Acide folique	Folavit® 0,4 mg Folavit® 4 mg	1 co/j 2 mois gestation 1 co/j ½ co/j 1 co/j 1 et ¼ co/j	90 co 40 co	7,06 7,64

Vitamine B12	Anémie pernicieuse	Hydroxocobalamine	Préfab. 10 mg/2 ml amp	1 mg/injection IM	3 x 2 ml	
Vitamine C	Sportifs, soldats	Acide ascorbique	Upsa-C® 1g	1 co/j , 1 à 2 mois avant	20 co eff	3,98
	Rhume traitement			1 co 4x/j pdt 5 jours		
	Régime pauvre C, fumeur		C-Dose® 500 mg	½ à 1 co/j	50 co	4,49
Vitamine D	Prévention enfant	cholécalciférol	D-Cure gttes	5 gttes/j	10 ml	2,84
	Prévention Adulte		D-Cure ampoules	1 amp/mois	4 x 1 ml	3,74
	Ostéodystrophie rénale	alphacalcidol	Alpha-Leo 1 µg caps	1 à 2 caps/j	50 caps	32,47 bf
		Calcitriol	Rocaltrol caps 0,25 µg		30 caps	10,93 bf
			0,50 µg		30 caps	17,50 bf
	Hypoparathyroïdie		Alpha-Leo 1 µg caps	1 à 3 caps/j		
	Psoriasis en plaques corps	Calcipotriol	Daivonex® crème, pomm.	2 x/j puis 1 x/j	30 g	16,66 b
			Daivonex® lotion	2 x/j	60 ml	27,74 b
		+ betamethasone	Dovobet®	1 x/j max 1 mois	60 mg	49,77 b
Vitamine E						
Vitamine K	Risque hémorragique	Phytoménadione	Konakion amp. ad.	½ à 1 amp PO	10 x 1ml	9,88
	Hémorragie grave		(10 mg/1ml)	1 à 2 amp IM ou IV		
	Nouveau-né		Konakion amp. Péd.	1 amp. IM	5 x 0,2 ml	7,73
			(2mg/0,2 ml)			
	Nourrissons	Phytoménadione	Vitamon K (5 µg/gtte)	5 gttes/j	25 ml	7,46
	Prévention ostéoporose	Ca 600 mg, Vit D 300 UI	Calx Plus® bonbons	1 bo 2x/j	60 bo	15 ,95
		Phytoménadione 65 µg				
Associations	R/ Wernicke-Korsakoff	B1 100 mg, B6 100 mg, B12 1	Neurobion® IM	1 amp/j 1 à 2 sem	6 x 3 ml	5,92

B	Asthénie, fatigue Wernicke-Korsakoff, carence alcoolisme, isoniazide Chute des cheveux et ongles Hyperhomocystéinémie	mg B1 250 mg, B2 10 mg, B6 250 mg, B12 20 µg B6, cystine, arginine, zinc B5, cystéine, millet, huile de germe de blé B6 3 mg, B9 0,8 mg, B12 0,5 mg	 Befact Forte® Cystine B6 Bailleul Zinc® Priorin® Tribvit ®	1 amp/sem 1 co/j 2 co 2x/j 2 à 3 mois + 2 caps 2x/j 1 co/j	 100 drag 120 120 60 co	 19,97 24,90 24,17 15,59
Associations C	Anémie ferriprive Dégénérescence maculaire ! doses non prouvées	Fer 105 mg, Vit C 500 mg β-carotène, C, E, Zn, Cu, Se	Ferograd 500 ® Ocuvite®	1 co/j pdt 3 mois (à jeûn) 1 co/j	60 60 co	14,79 12,15
Antioxydants	Prévention antiradicalaire hommes	β-carot. 6 mg, C 120 mg, E 30 mg, Se 100 µg , Zinc 20 mg	Sumivital ®	1 caps/j	120	20,80
Associations grossesse	Grossesse et allaitement ! Fe, Cu Pas d'iode ni D	B, C, D, E, Zn, Iode, fer, Mg, Cu,… B, C, A, E, Zn, Mg	Omnibionta pronatal® Bioptimum grossesse®	1 co/j (B9 inclus) 1 co/j (ajouter B9)	60 co 80 co	14,90 14,90
Associations vieillesse	Malnutrition, home, fragile + ciblé protection c/ infection + large	Se, Zn, C, A, E, B6 A, B, C, E, A gras ess, Se, Zn	Selenium+zinc® Bioptimum Senior	1 co/j 2 co/j	90 co 60 co	17,85 12,60

TABLE DES MATIERES

Page

ABSTRACT 1

INTRODUCTION 2

METHODE D'ANALYSE 3

DEFINITION ET HISTORIQUE 4

LES VITAMINES 4

- Considérations générales 4

    1. Physiologie
    2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques
    3. Doses recommandées, carences et toxicité des vitamines
    4. Utilisation pratique en médecine générale

- Vitamine A 6

    1. Physiologie
    2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques
    3. Doses recommandées, carences et toxicité
    4. Utilisation pratique en médecine générale

- Vitamine B1 11

    1. Physiologie
    2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques
    3. Doses recommandées, carences et toxicité
    4. Utilisation pratique en médecine générale

- Vitamine B2 13

    1. Physiologie
    2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques
    3. Doses recommandées, carences et toxicité
    4. Utilisation pratique en médecine générale

- Vitamine B3 16

    1. Physiologie
    2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques
    3. Doses recommandées, carences et toxicité
    4. Utilisation pratique en médecine générale

- Vitamine B5 20

    1. Physiologie
    2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques
    3. Doses recommandées, carences et toxicité
    4. Utilisation pratique en médecine générale

- Vitamine B6 22

    1. Physiologie
    2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques
    3. Doses recommandées, carences et toxicité

4. Utilisation pratique en médecine générale

- Vitamine B8 …… 26

1. Physiologie
2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques
3. Doses recommandées, carences et toxicité
4. Utilisation pratique en médecine générale

- Vitamine B9 …… 28

1. Physiologie
2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques
3. Doses recommandées, carences et toxicité
4. Utilisation pratique en médecine générale

- Vitamine B12 …… 32

1. Physiologie
2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques
3. Doses recommandées, carences et toxicité
4. Utilisation pratique en médecine générale

- Vitamine C …… 35

1. Physiologie
2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques
3. Doses recommandées, carences et toxicité
4. Utilisation pratique en médecine générale

- Vitamine D …… 42

1. Physiologie
2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques
3. Doses recommandées, carences et toxicité
4. Utilisation pratique en médecine générale

- Vitamine E …… 47

1. Physiologie
2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques
3. Doses recommandées, carences et toxicité
4. Utilisation pratique en médecine générale

- Vitamine K …… 52

1. Physiologie
2. Effets attribués et leurs évidences scientifiques
3. Doses recommandées, carences et toxicité
4. Utilisation pratique en médecine générale

LES VITAMINES ANTIOXYDANTES …… 54

ALIMENTS OU SUPPLEMENTS ? …… 55

CONCLUSION …… 56

REFERENCES 58
- BIBLIOGRAPHIE 58
- ARTICLES ET ETUDES 58
ANNEXES 61
- ANNEXE 1 : RECOMMANDATIONS 61
- ANNEXE 2 : EXEMPLES DE SPECIALITES..... 62