

UNIVERSITÉ BADJI-MOKHTAR- ANNABA



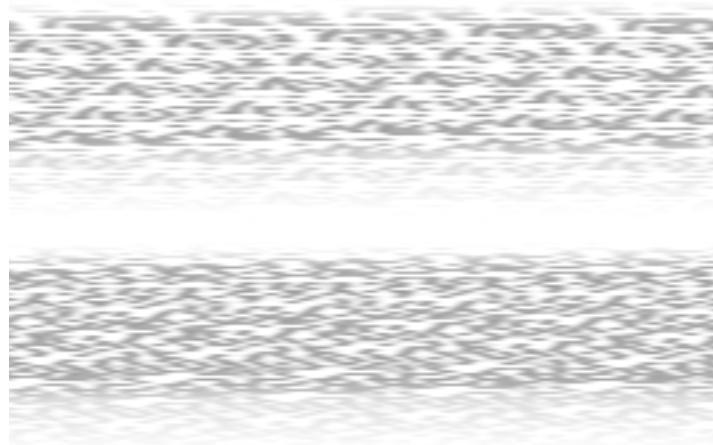
FACULTÉ DE MÉDECINE

2 ÈME ANNÉE MÉDECINE
BIOCHIMIE MÉTABOLIQUE



ETUDE DES VITAMINES

« HYDROSOLUBLES & LIPOSOLUBLES »



Dr A GOURI,
Laboratoire de Biochimie Médicale, CHU Annaba.
www.biochmed.blogspot.com

Objectifs

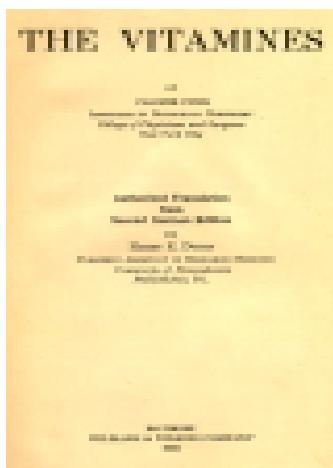
- A l'issue de ce cours l'étudiant doit être en mesure de :
 - Distinguer les deux classes des vitamines hydrosolubles et liposolubles,
 - Connaitre le métabolisme et la fonction des principales vitamines,
 - Illustrer avec des exemples les anomalies de carence et de surcharge liés aux vitamines

PLAN

- I. INTRODUCTION**
- II. CLASSIFICATION ET NOMENCLATURE**
- III. MÉTABOLISME**
- IV. VITAMINES HYDROSOLUBLES**
- V. VITAMINES LIPOSOLUBLES**

I. INTRODUCTION

- **Vitale** : vie
- **Amine** : molécule organique
- Ne pas confondre vitamines et **oligoéléments** (qui ne sont pas organiques)
- Ce mot est utilisé pour la première fois par *Funk, Casimir* 1884-1967, biochimiste américain d'origine polonaise (beri beri) (**carence en B1**)



I. INTRODUCTION

- Les vitamines sont des substances très hétérogène définies selon **4 critères**:
 1. **Substances organiques**
 2. **Sans valeurs énergétiques**
 3. **Nécessaires à l'organisme à des doses infinitésimales (mg –μg)**
 4. **Non synthétisé par l'organisme (sauf Vit D, B8 et K)**

- Impliquées dans **4 grands types de fonctions**:
 - Hormone-like : D et A (croissance)
 - Coenzyme et cofacteurs (transfert H⁺, e⁻, CH₃)
 - Stabilisation des membrane : E
 - Antioxydant : E, C, caroténoïdes

II. CLASSIFICATION ET NOMENCLATURE

A. Nomenclature :

- **Lettres de l'alphabet** : A, B, C, D ...
- **Nom chimique** : acide ascorbique, biotine ...

II. CLASSIFICATION ET NOMENCLATURE

B. Classification :

2 TYPES:

1. Selon leur solubilité:

- **Vit. liposolubles** absorbées en même temps que les graisses et seront stockées. (**A, D, E, K, F**).
- **Vit. hydrosolubles** (exception VIT B12) ne sont pas stockées de façon prolongées.

2. Mécanisme d'action:

- Effets nucléaires : Vit. A, D
- Effets membranaires : Vit. E
- Transfert de groupes: Vit. B1, B6, B5, B8, B9, B12
- Transfert d'électrons : Vit. C, K, B3, B2

Molécules vitaminiques	Abréviations	
Thiamine	VIT. B ₁	
Riboflavine	VIT. B ₂	
Niacine ou Acide Nicotinique	VIT. B ₃ ou PP	Vit. Hydro- solubles
Acide Pantothénique	VIT. B ₅	
Pyridoxine	VIT. B ₆	
Biotine	VIT. B ₈ ou H	
Acide Folique	VIT. B ₉	
Cobalamine	Vit. B ₁₂	
Acide Ascorbique	VIT. C	
Rétinol (et ses esters)	VIT. A	Vit. Lipo- solubles
Calciférol	VIT. D	
Tocophérol	VIT. E	
Phylloquinone ou Phytoménadione	VIT. K ₁	

III. METABOLISME DES VITAMINES

1. Sources alimentaires

<u>Vitamine</u>	<u>Sources alimentaires</u>
Thiamine	écorces de céréales, levures, viandes
Riboflavine	Légumes à feuilles vertes, viandes, abats, lait....
Acide pantothénique	Jaune d'œuf, viandes dont abats, levures...
Pyridoxine	Nombreux aliments
Niacine	écorces de céréales, levures, viandes 60 mg de tryptophane → 1 mg niacine
Acide folique	Nombreux Aliments (mais thermolabile): levures, abats, légumes verts crus

Cobalamine	Viandes (dont foie), produits fermentés
Acide ascorbique	Fruits, légumes, certains abats
Biotine	Nombreux aliments
Rétinol	Vit. A : beurre et produits de substitution (enrichis), foie, poissons , Béta-carotène : carottes, légumes verts, fruits
Calciférol	Huiles de poissons (UV → synthèse cutanée +++)
Tocophérol	Huiles végétales
Phytoménadione	Légumes verts (choux, épinards)
Phylloquinone	(bactéries du tube digestif +++)

2. Absorption

- **Vit hydrosolubles** ===> l'intestin proximal.
- Certaines ont un site unique : **la vit B 12 :iléon terminal**)
- Mécanismes de diffusion passive et/ou transport actif
- **Vit hydrosolubles** ===>absorption liée à celle des lipides
(Système lymphatique)

3. Formes actives

Molécules vitaminiques	Formes actives
Thiamine (B1)	Thiamine DP ou PP de Thiamine Thiamine triphosphate (TTP)
Riboflavine	Flavine (FMN), (FAD)
Niacine ou Acide Nicotinique	NAD+ / NADP+
Acide Pantothénique	Coenzyme A, acyl carrier protein
Pyridoxine	Phosphate de pyridoxal (PP)
Biotine	Enzyme à carboxybiotine
Acide Folique	Tétrahydrofolate (THF)
Cobalamine	Méthylcobalamine et Déoxyadénosylcobalamine

Molécules vitaminiques	Formes actives
Acide Ascorbique	Acide Ascorbique
Rétinol (et ses esters)	Rétinol (régulation expression génique) Rétinal (rhodopsine) Acide rétinoïque (glycosylation)
Calciférol	1,25-dihydroxycholécalciférol 1,25(OH)2D3
Tocophérol	D-alpha-tocophérol + autres dérivés
Phylloquinone ou Phytoménadione	Hydroquinone (vitamine K réduite)

4. Distribution et stockage

- Différents dans les tissus et organes selon le type de vit.
- Certaines vit ne peuvent pas être stockées => apport régulier est indispensable (**Vit C**)
- D'autres sont stockées de façon importante (**Vit B12**) => des mois pour épuiser les réserves
- Excès de vit hydrosolubles souvent éliminés dans les urines, ce n'est pas le cas pour les vit liposolubles
(Vit A qui est stockée) => toxicité potentielle des doses excessives .

5. Élimination

1. Les vitamines liposolubles :

Elles subissent une **glucurono-conjugaison hépatique** et sont excrétées par voie **urinaire ou biliaire** (élimination plus lente donc risque d'hypervitaminose).

2. Les vitamines hydrosolubles :

Elles sont éliminées **par voie rénale** soit sous forme **inchangée** ou sous forme de **métabolites**.

Elles peuvent être aussi éliminées **par la sueur**.

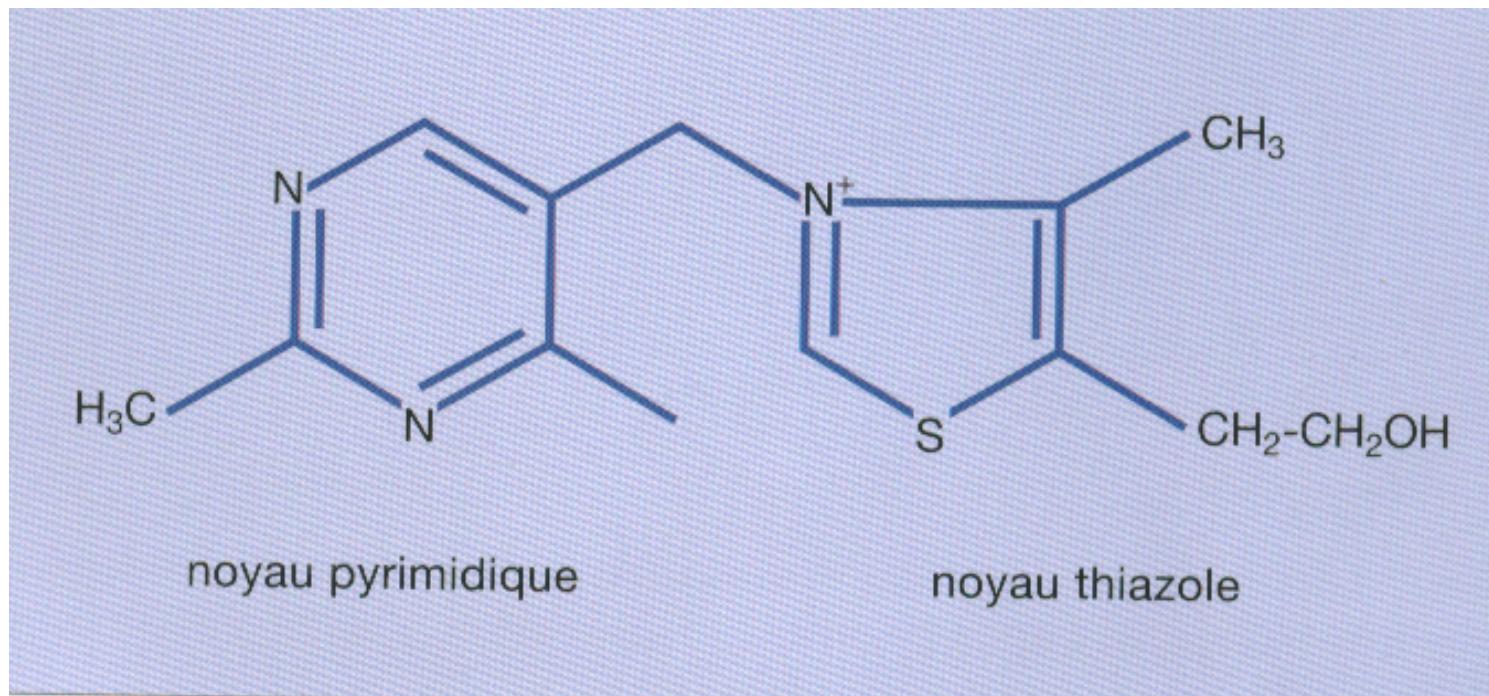
Remarque : concernant les vitamines hydrosolubles, il n'y a pas de risque d'hypervitaminose (intoxication).

VI. LES VITAMINES HYDROSOLUBLES

1. Nom chimique
2. Forme Active
3. Métabolisme
4. Fonction
5. Carence/toxicité

LA VITAMINE B1 = THIAMINE

1. Structure :



C'est la 1ère vitamine découverte par un médecin néerlandais, Christiaan Eijkman, **Prix Nobel de Physiologie et Médecine en 1929**. Elle est isolée à partir de la cuticule de riz.

2. FONCTION:

Seuls les esters phosphoriques (DP et TP) ont un rôle métabolique

- **Le pyrophosphate de thiamine (TPP ou TDP):** coenzymes de nombreux systèmes ENZ (thiamine-dépendant):
 - **Métabolisme du glucose:** transcétolisation (VPP, permet la régénération de NADPH2 pour la synthèse des lip, production de glutathion réduit et transport de neurotransmetteurs)

- cycle de Krebs: décarboxylation oxydative des α -cétoacides (pyr, α cétoglut et dérivés de VAL, LEU , ILEU) (PDH, α cétoglutDH...)
- Une carence \downarrow en TDP => limitation des réactions
- TTP: neuromédiateur : modulateur des canaux Cl au niveau du cerveau

3. METABOLISME

- Besoins : couverts par l'alimentation S/F thiamine libre (végétaux) et phosphorylée liée aux protéines (produits animaux) l'organisme contient 25 mg (plus que les besoins quotidiens)

- absorption :

-duodénum et grêle

-transport actif saturable: ATP et Na – dépendant

-diffusion passive pour des concentrations > 2 μ M

- transformation dans les cellules

captée rapidement par les cellules => formes actives

TDP et TTP

- distribution :

sang: 3/4 phosphorylée (globules rouges et leucocytes ++)

1/4 Libre : (plasma, concentration faible)

organes riches en B1 (S/F phosphorylée): cœur, rein, foie, cerveau

- pas de stockage (même en cas d'excès d'apport)
- élimination: - par le rein sous forme libre ou après dégradation
 - dans les selles: thiamine synthétisée par la flore bactérienne en aval du site d'absorption

4. Variations pathologiques:

Implication de la thiamine dans le métabolisme énergétique (ATP) et la synthèse des neurotransmetteurs =>

une carence cellulaire en TDP =>

↓ production d'ATP

et ↑ de lactate => **mort cellulaire surtout neuronale**

- Carence en VIT B1 = **Béribéri**

carence d'apport : alimentation à base de riz décortiqué.

LA VITAMINE B2 = RIBOFLAVINE

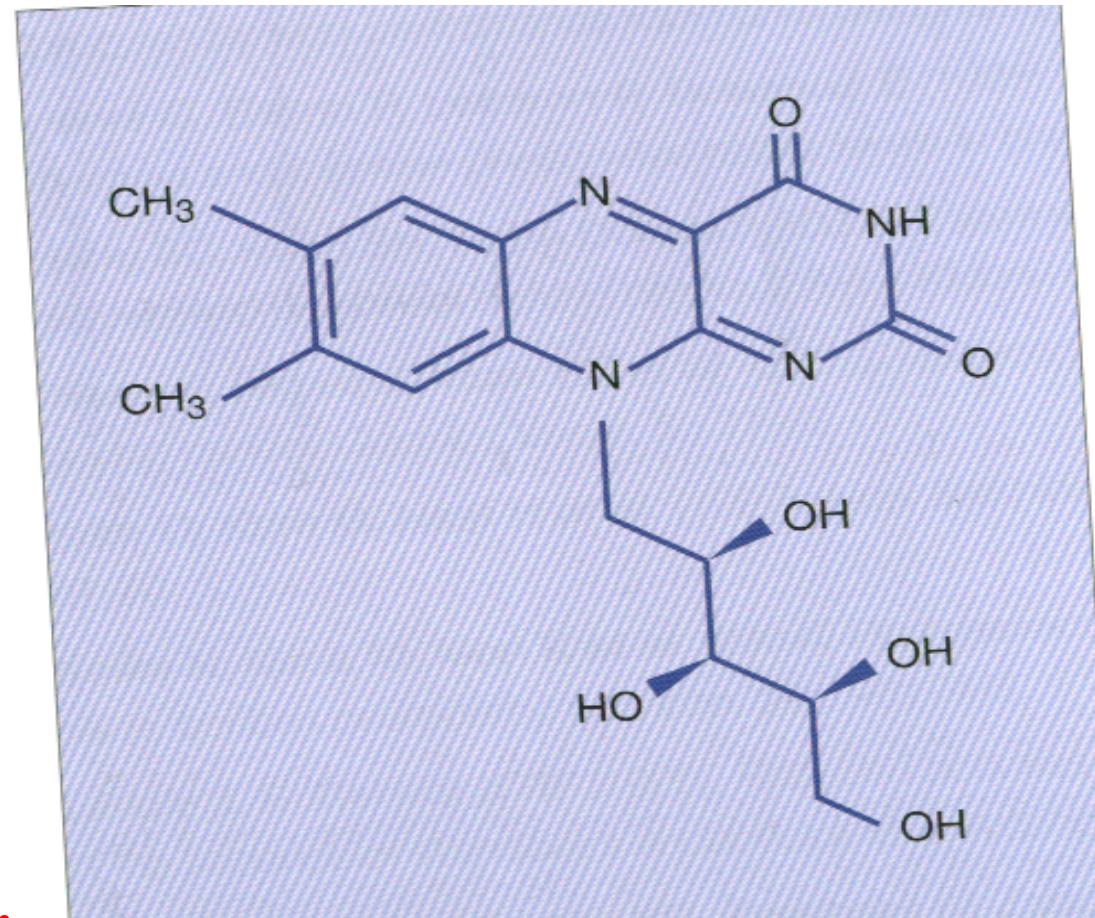
1. STRUCTURE

Initialement isolée du lait
sa dénomination 1^{ère} =
Lactochrome.

- Relativement stable à la chaleur
- Rapidement dégradée à La lumière

Sources alimentaires:

- surtout lait et produits laitiers.**
- Les céréales, viandes et poissons gras.
- Certains fruits et légumes



7,8 –diméthyl-10-ribityl-isoalloxazine⁶

2. FONCTION:

- Ses formes actives FAD (flavine adénine dinucléotide) et FMN (flavine adénine mono-nucléotide) : **coenzymes d'oxydoréduction et transporteurs d'électrons**
- Participant:
 - à la transformation de la VIT B6 et l'acide folique en leurs formes actives respectives
 - à la conversion du TRP en acide nicotinique.
- FAD cofacteur nécessaire à l'activité de la glutathion réductase (au cycle du glutathion) => B2 participe aux défenses antioxydantes.

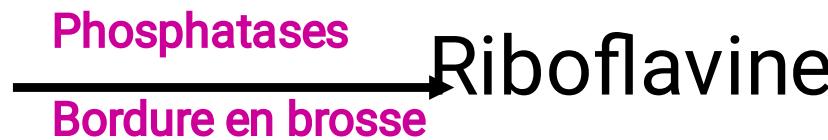
3. METABOLISME

- Dans les aliments :

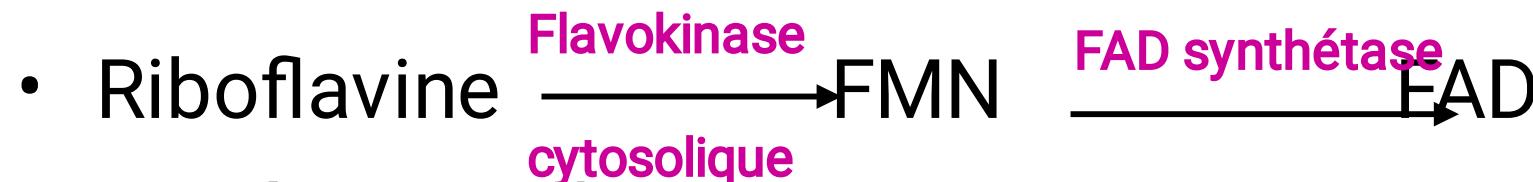
- petite Qté: S/F riboflavine libre ou liée à des protéines
- Majorité: S/F de FAD et petite proportion S/F de FMN.
- FAD et FMN liés de façon non covalente aux Enz
- Si liaison covalente → non disponibles pour l'absorption

- Absorption :

- FAD et FMN



- Intestin grêle = de transport actif saturable



En présence d'ATP

- Phosphatases non spécifiques agissent sur les flavines pour => leur transport à travers la Mbn basolatérale.
- Passage de la riboflavine dans le plasma S/ F libre ou FMN

- Distribution
 - Plasma: transport de la riboflavine par l'albumine
 - Tissus: la riboflavine presque entièrement S/F liée à des enzymes
 - Formes non liées rapidement hydrolysées en riboflavine libre → diffusion à partir des cellules et excrétion
- Pas de stockage:
 - apport alimentaire en excès => excrétion urinaire S/F de riboflavine ou métabolites

4. Variations pathologiques

4.1 Hypovitaminose B2

- Signes cutanéo-muqueux : dermite séborrhéique de la face, chéilite et perlèche (lèvres), glossite (langue)
- Signes oculaires : larmoiement, photophobie, opacification de la cornée.

4.2 Hypervitaminose B2:

- Risques de surdosage limités

NIACINE = ACIDE NICOTINIQUE VIT B3 ou PP

1. STRUCTURE:

Le terme Vit PP regroupe 2 formes



Nicotinamide précurseur de 2 dérivés importants:

Nicotinamide adénine dinucléotide = **NAD**

Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate = **NADP**

2. METABOLISME

Sources :

- Tous les aliments en particulier: **viande, poissons, levures, céréales** (surtout Maïs S/F de niacytine= glycoside de la niacine)
- **Possibilité de synthèse endogène (TRP)**
- **Les végétariens** qui ne consomment jamais de produits d'origine animale **ne couvrent pas** leurs besoins en VIT PP.

- Absorption :
- Intestinale : rapide, saturable, Na-dépendante
- Synthèse endogène:
 - Dans le foie à partir du TRP: la 1^{ère} étape est catalysée par la TRP oxygénase contrôlée par les H. **corticostéroïdes** et rétroinhibée par le produit (nicotinamide)
 - H.corticostéroïdes augmentent l'activité de l'ENZ et accélèrent le flux du TRP dans la voie de production du NAD.

3. FONCTION

- **Donneurs et accepteurs d'H dans les réactions redox**
- NAD substrat pour les RX d'ADP-ribosylation: rôle dans la réPLICATION et la réPARATION de l'ADN) → protection contre les cancers
- Propriétés pharmacologiques: acide nicotinique:
Action hypolipémiante (\downarrow cholestérol et triglycéride
 \uparrow HDL)

4. VARIATIONS PATHOLOGIQUES :

La Pellagre : débute par signes généraux non spécifiques (asthénie, anorexie, céphalées...)

- Signes cliniques spécifiques: **triade « 3 D »** dermite, diarrhée et démence
- non soignée => mortelle

Etiologie complexe:

- **Maladie de HARTNUP**
- **Tumeurs carcinoïdes** : ↑ du catabolisme du TRP
- **Alcoolisme**: malnutrition, SIDA, vieillissement.

VITAMINE B6: Pyridoxine

1. STRUCTURE

Le terme de Vit B6 regroupe ≠ substances

- se distinguent par le radical en position 4
 - Alcool => pyridoxol ou pyridoxine (PN),
 - Aldéhyde => pyridoxal (PL)
 - Amine => pyridoxamine (PM)

2. FONCTION:

Formes actives: **Phosphate de Pyridoxal PLP(+++)** = cofacteur enzymatique du métabolisme des AA :

réactions de décarboxylations et transaminations.

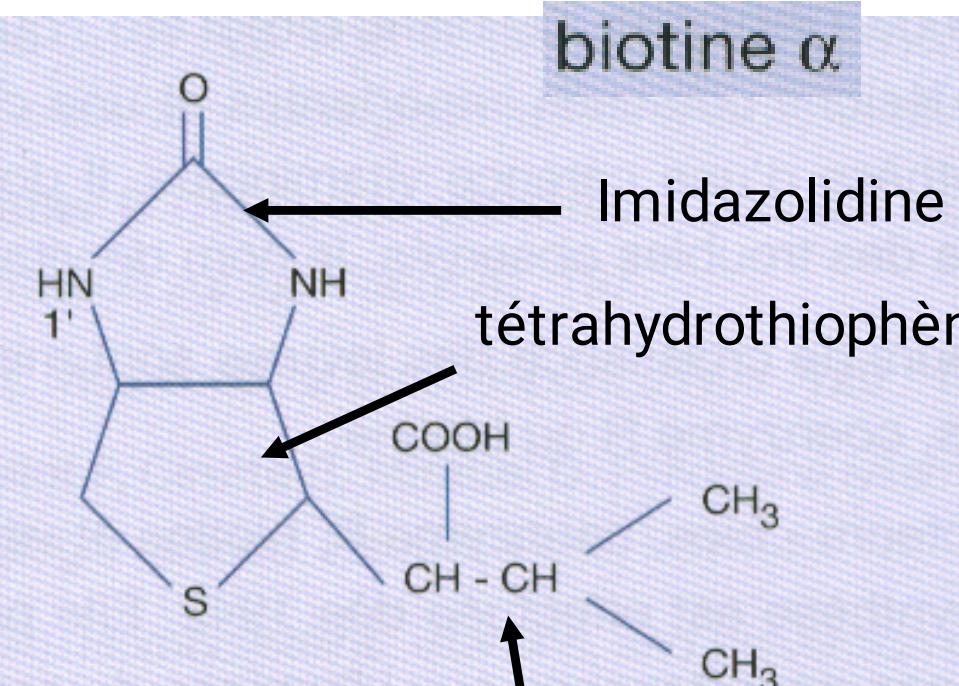
3. METABOLISME

- **Sources:** dans de nombreux aliments ([↑] levure et germes de blé), viandes, poissons et le foie.
- **Absorption:** sous forme libre dans le jéjunum proximal.
- **Distribution:** Dans le sang: la vit B6 est retrouvée S/F de PLP
 - au niveau plasmatique (54%) liée à l'ALB
 - au niveau érythrocytaire liée à l'HB

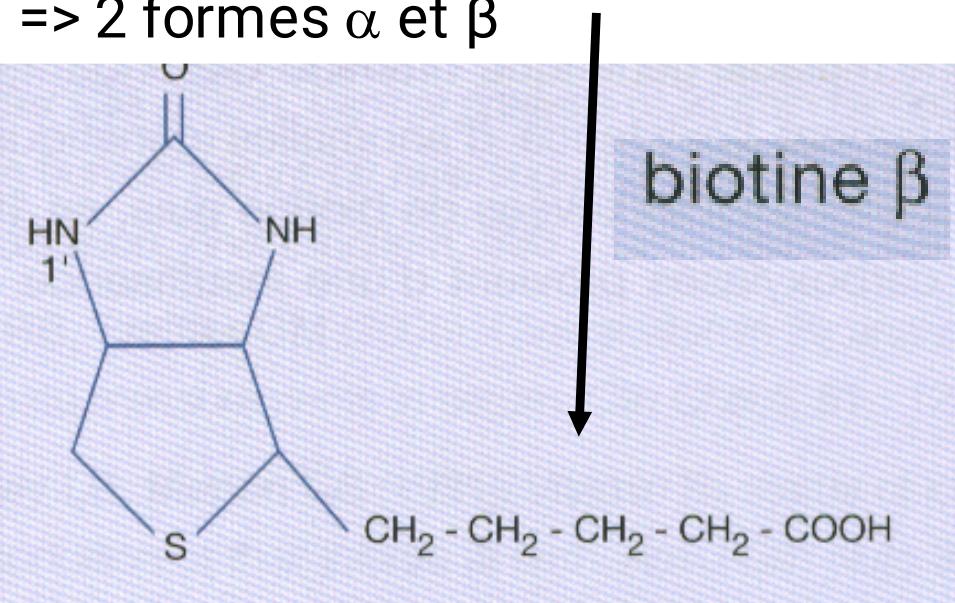
4. VARIATIONS PATHOLOGIQUES

- Les symptômes de déficience en vit B6 sont de divers types :
 - **neuropsychiques** : fatigue, apathie, insomnie, états dépressifs avec troubles du métab du TRP → à une élimination ↑ d'acide xanthurénique dans l'urine, neuropathies périphériques
 - **dermatologiques** : glossite, stomatite
 - **hématologiques** : rarement anémie hypochrome avec hypersidérémie.
 - **métaboliques** : ↑ de l'homocystéine plasmatique, facteur de risque cardiovasculaire.

LA BIOTINE = VIT B8 = VIT H



Chaîne latérale: acides valériques
=> 2 formes α et β



1. STRUCTURE

- Fusion de 2 cycles →
8 isomères dont seule la forme dextrogyre possède une activité vitaminique

la biotine:

- stable à la chaleur,
- dégradée par l'O₂ et les UV

2. METABOLISME :

Sources:

- alimentation et **synthèse par la flore intestinale**
- Viandes et s céréales.

Absorption:

- S/F biotine libre, active, Na –dépendante et saturable

3. FONCTION:

-**Coenz des carboxylases**, un rôle fondamentale dans l'assimilation des glucides, lipides et protéines.

- production d'énergie à partir de glucose et d'AAR (LEU, ILEU, VAL): pyruvate carboxylase, propionyl-CoA carboxylase...
- synthèse des acides gras : acétyl-CoA carboxylase

4. VARIATIONS

Carence exceptionnelle chez l'homme

3 mécanismes :

- > ↓ des apports (déficits nutritionnels multiples)
- > ↓ de l'absorption
- > anomalie génétique

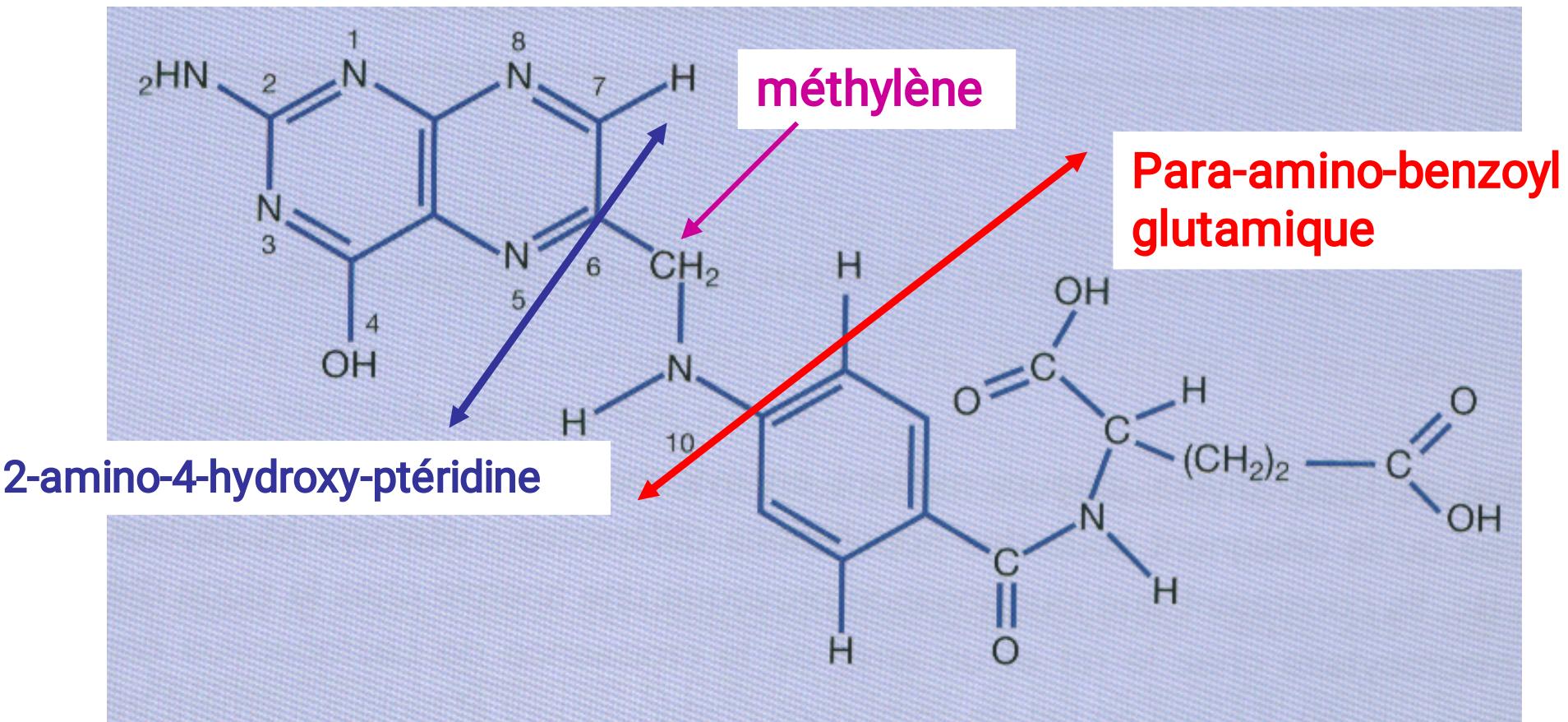
Signes de carence:

- > Généraux,
- > Cutanéomuqueux: onyxis, rareté des cils et sourcils, glossite et kérato-conjonctivite.
- > Neuropsychiques: dépression, hallucination, douleurs musculaires
- > Digestifs: nausées , vomissements

LES FOLATES = VIT B9

1. STRUCTURE: VIT B9 = groupe des folates

- Les ≠ formes dérivent de l'acide folique (Ac. Ptéroyl-monoglutamique) = plantes + micro-organismes



- Formes réduites (DHF et THFolate +++)= sont les seules F. actives
- Instabilité à la lumière => oxydation rapide des folates réduits.

2. METABOLISME

- Sources et apports
 - Légumes verts, levure sèche, foie
 - S/F méthyl ou formyl-polyglutamates réduits liés aux protéines alimentaires (+++)
 - L'apport quotidien recommandé est de 400 µg.

2. FONCTION : liée à leur structure (THF actif)

Transferts enz de groupements monocarbonés =>
fonction essentielle dans:

- le métab de l'HIS et GLY,
- Interconversion GLY en SER ,
- synthèse de la MET par reméthylation de l'homocytéine,
- **Synthèse des purines et pyrimidine** (dTMP)(ADN)

Le cycle des folates et son rôle dans le metab des Mono-carbones dépend d'autres VIT (B2 , B12, B6)

• 4. VARIATIONS PATHOLOGIQUES

La déficience en acide folique se traduit par :

- **Troubles hématologiques**, apparition d'une anémie mégaloblastique par perturbation de la synthèse de DNA,
- **Troubles neurologiques** peu spécifiques
- **Troubles digestifs.**
- **Malformations** : du tube neural (**Spina Bifida**), trisomie 21 dans les populations à risque.

- Les déficiences peuvent être secondaires à :
 - **Appорт alimentaire insuffisant ou insuffisance d'absorption**
 - **Besoins augmentés :**
 - femme enceinte, prématuré, nouveau né
 - Traitements par les anticonvulsivants
 - chez les alcooliques.
 - Il existe, de plus, des anomalies héréditaires du métabolisme des folates.

COBALAMINES = VITAMINE B12

Ensemble de composés de la famille des cobalamines qui sont des cobamides: un noyau corrine tétrapyrrolique avec au centre un ion Co qui fixe ≠ substituants:

- > Cyanocobalamine
- > Hydroxycobalamine
- > Méthylcobalaminé
- > Adénosylcobalaminé

2. METABOLISME

Sources et apports

- Aliment riche protéines d'origine animale (foie, poissons et viandes, œuf)
- Besoins variables: importants chez la femme enceinte ou allaitante, enfants.

Absorption

- Après libération de la vit B12 des protéines par Hcl gastrique et pepsine (facteur intrinsèque)

Stockage:

- cycle entéro-hep et **stockage hep** de la vit B12 qui permet de constituer des **réserves pour 3 ans.**
Le foie organe le + riche (>60%)de la totalité de la B12 de l'organisme.
- Cerveau et neurones.

Elimination :

- Biliaire, urinaire et fécale
- $\frac{1}{2}$ vie dans l'organisme est d'env 1 ans.

3. FONCTION

- Cofacteur de réactions de **transméthylation et d'isomérisation**.
- **La vit B12 (et l'acide folique) → la transformation de l'homocystéine en MET par la MET synthétase =>**
 - Régénération de THF (reméthylation), accepteur de gpe monocarboné=> La déficience en B12 inhibe la régénération de l'acide THF
 - ↓ [homocystéine] → ↓ risque cardiovx

4. VARIATIONS PATHOLOGIQUES

Carences nutritionnelles rares (stock)

2 principales causes de carence en B12

- un apport alimentaire insuffisant (par exemple régime végétarien strict et prolongé)
- Une malabsorption digestive par:
 - Troubles digestifs.
 - Défaut de sécrétion du facteur intrinsèque (**cause la + fréquente de déficit en B12 = anémie pernicieuse =maladie autoimmune par déficit en FI**)

La carence en vitamine B12 entraîne des troubles hématologiques et neurologiques ⇒

- **une anémie mégaloblastique** (comme dans la carence en folate)
- Le principal trouble neurologique= **neuropathie sensitive bilatérale et symétrique.**
- En plus, une **atteinte cutanéo-muqueuse** (glossite de Hunter = langue lisse et dépapillée)

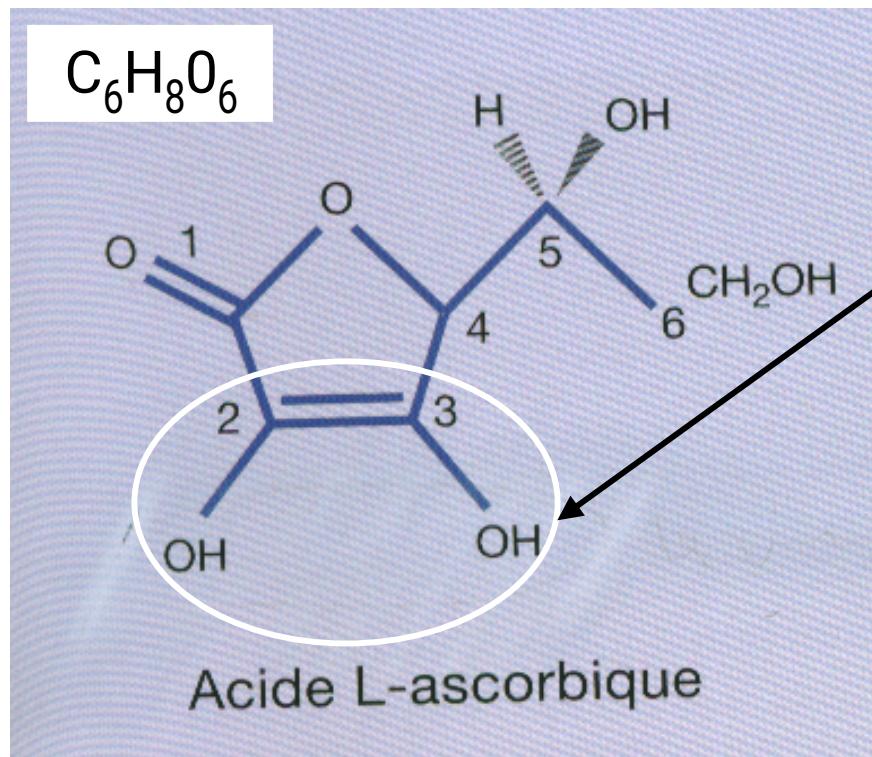
5. Le diagnostic biologique:

- Dosage de la vitB12 dans le sang (dépistage des carences)
- Dosage des métabolites : méthylmalonate (\uparrow dans le sg =signe précoce) et homocystéine
- Dosage TC (déficit hérititaire en TC)
- Dosage des folates
- Frottis sanguin (macrocytose) et myélogramme (érythroblastes de grande taille= anémie mégaloblastique) carence en vit B12 et folates

ACIDE ASCORBIQUE = VIT C

1. STRUCTURE ET PROPRIETES:

- Tous les composés possédant l'activité biologique de l'acide L-ascorbique, dont la structure est apparentée à celle des hexoses



Fonction ène-diol HO-C=C-OH : responsable du caractère acide et des propriétés réductrices à la base de son activité biologique

-Au pH physio l'anion ascorbate est la forme qui prédomine

=> l'acide ascorbique = REDUCTEUR (antioxydant)

2. METABOLISME

Sources et apports :

- **+++les fruits et légumes (tomates, piment vert, chou cru, légumes à feuilles vertes ...)**
- Détruite facilement par la cuisson car rapidement oxydée
- AQR = ↑ stress (brûlures, intervention chirurgicales, infections...)

Absorption:

- dose dépendante = 2 mécanismes:
 - Aux doses physio = transport actif
 - Aux fortes doses = diffusion passive (peu efficace)
- Apports ↓ absorption presque totale

- La présence de qtés ↑ de vitC non absorbées => diarrhées osmotiques et troubles digestifs
- absorption grâce à des transporteurs spécifiques SVCT1 et 2 (sodium vitamin carrier transporter)

Distribution :

- Dans le sang: libre ou liée à l'ALB, S/F ascorbate +++ et Déhydroascorbat (5-10%)
- Dans les leucocytes (80 X le taux plasmatique)
- Dans les tissus: le déhydroascorbat franchit rapidement les membranes. Le transport transmb dépendant des GLUT dans de nombreuses cellules dont les entérocytes, neurones et astrocytes.

Elimination:

- Urinaire (FG et réabsorption tub) : S/F inchangée ou métabolites (acide oxalique) principal métabolite (dose physio)
- L'excrétion \uparrow proportionnellement avec la dose ingérée. La régulation de l'excrétion rénale permet de maintenir les stock corporels de vit C en cas d'apports faibles et de limiter \uparrow de l'ascorbémie en cas d'apports \uparrow

3. FONCTIONS

- **2 fonctions principales:**
 - Cofacteurs dans les réactions d'hydroxylation catalysées par les oxygénases
 - Antioxydant en phase aqueuse.

1. Réactions d'hydroxylation:

- **Synthèse du collagène:** maintien du matériel intraç normal du cartilage , dentine et os.
- **Synthèse des catécholamines :** catalyse la synthèse de la NOR , ADR et de la dopamine.

- **Synthèse de la carnitine** : dans le foie à partir de la LYS nécessite 2 hydroxylations
- **Catabolisme de la PHE et TYR**
- **Activation des hormones peptidiques**
- **Hydroxylases dépendantes du cyt P450**: catalysent la transformation du CHOL en Ac biliaires et dégradation de nombreux xénobiotiques (carcinogènes, polluants, pesticides).
- **Métab du fer** : favorise l'absorption intestinale du fer non héminique (lié à sa capacité de réduire le fer 3+ qui est insoluble à pH alcalin du duodénum)

- Favorise l'incorporation du fer à la ferritine : (F. réserve) et sa mobilisation
- **Métab de l'histamine**: prévient l'accumulation d'histamine en contribuant à sa dégradation et son élimination
- **Module la synthèse des prostaglandines et le métab des nucléotides cycliques**
- **Métab des nitrosamines**: inhibe la formation des nitrosamines très toxiques (transformation de cellules malignes) formées au pH gastrique en présence d'amines

- **Réponse immunitaire:** intervient dans les fonctions immunologiques et bactéricides des leucocytes

2. Action antioxydante:

- Puissant antioxydant car donneur d'è=> piège les espèces réactives dérivées de l'O (ERO) : radical OH et anion superoxyde, et dérivées de l'N (ERN) peroxynite
- Sa concentration intrac \uparrow => protection antioxydante efficace:
 - dans l'œil (attaque radicalaire des photons)
 - dans les neutrophiles (flambée oxydative de la phagocyte)

- Protège le plasma et les LDL en piégeant les ERO de la phase aqueuse avant l'initialisation de la peroxydation lipidique
- Rôle antioxydant indirecte par régénération d'autres antioxydants : VIT E et glutathion.

4. VARIATIONS :

Etats de carence: responsables

- du **SCORBUT** chez l'adulte : caractérisé par des hémorragies sous cutanées, intramusculaires, des oedèmes des MI, hémorragie cérébrale.

Suspecté en présence de lésions cutanées et de saignements gingivaux (personnes à risque: alcooliques, âgés...)

5. Exploration

- dosage de la VIT C dans le plasma reflet des apports récents
- Leucocytaire



UNIVERSITÉ BADJI-MOKHTAR- ANNABA

FACULTÉ DE MÉDECINE

2 ÈME ANNÉE MÉDECINE
BIOCHIMIE MÉTABOLIQUE

ETUDE DES VITAMINES

«VITAMINES LIPOSOLUBLES»



Dr A GOURI,
Laboratoire de Biochimie Médicale, CHU Annaba.
www.biochmed.blogspot.com

VITAMINE A

1. STRUCTURE ET PROPRIETES:

Vit A = rétinol, ses esters et ses dérivés métaboliques

Différentes formes :

- Rétinol (alcool)
- Rétinal (aldéhyde)
- Acide rétinoïque (acide)
- Rétinyl-Phosphate, rétinol palmitate (esters)

- **Les rétinoïdes** : composés naturels et composés synthétiques dérivés de la VIT A (utilisés comme médicament)
- **Les caroténoïdes** (pigment liposol du monde végétal) rôle de provit A.

2. METABOLISME

- Sources et apport:
 - S/F rétinol et esters du rétinol : origine animale (viande, huile de foie de poisson, foie, œufs)
 - S/F caroténoïdes : origine végétale
- Transport dans l'organisme
 - RBP (retinol-binding-protein) = plasmatique
 - CRBPI et CRBPII (cellular rétinol-binding-protein)
- Absorption
 - 20- 60% de la ration Journalière = intestin grêle favorisée par les lipides et les sels biliaires

- **Stockage et réapartition**
 - 90% environ de VitA dans le foie S/F de rétinyl esters
 - Fortes concentration dans le rein, épithélium de la rétine
 - Faibles qtés : intestin, pancréas, poumon, moelle osseuse, peau , organes de reproduction.
- - VIT E nécessaire au stockage (hep et rétine) empêcherait la peroxydation lipidique du rétinol
- **Elimination**
 - Rein : qté minime de rétinol
 - Voie biliaire : rétinol → oxydation en ac.rétinoïque → métabolites → glucuroconjugaison hép → bile

3. FONCTION

- Mécanisme d'action:
- L'acide tout-trans rétinoïque et son isomère 9 cis sont **des ligands spécifiques de récepteurs nucléaires** : RAR (retinoic acid receptor) et les RXR (retinoic X receptor)
- Secondairement = fixation à un autre récepteur nucléaire (RARE: retinoic acid responsive element) qui se fixe à des séquences spécifiques de l'ADN qui déclenche **une modification de la transcription des gènes (répression ou stimulation)**

- De cette manière la VIT A intervient dans la croissance et la différenciation du tissulaire.
(Hormones)

Effets :

- Les différentes formes, **rétinol**, **rétinal**, **acide trans-rétinoïque** et **acide-9-cis rétinoïque**, coexistent dans les tissus et sont en équilibre.
- Rôle ≠ : **Le rétinal** joue un rôle essentiel dans la vision alors que l'**acide rétinoïque** intervient dans la croissance et la différenciation cellulaire.

1. Rôle dans la vision

La vit A améliore la vision crépusculaire (nocturne)

Sa carence se traduit par une **héméralopie**, c'est-à-dire un **défaut d'adaptation de la vision à l'obscurité en plus de la vision des formes et des couleurs**.

2. Rôle dans la différenciation cellulaire

- Par l'intermédiaire des dérivés d'oxydation du rétinol: l'acide tout-trans-rétinoïque et de l'acide 9-cis-rétinoïque qui pénètrent dans le noyau, agissent sur des récepteurs.
- Le maintien des structures et fonctions des cellules épithéliales (kératinocytes) et des mésenchymateuses (chondrocytes) dépend de l'acide rétinoïque

3. Dans l'immunité: cellulaire et humorale par

l'intermédiaire de l'ac.trans rétinoïque.

4. Anti-oxydant: lutte contre les réactions radicalaires.

5. La peau : renouvellement des cellules de la peau et son élasticité. => rôle photoprotecteur (absorbe les rayons UV)

6. Synthèse des glycoprotéines = intervient comme transporteur de mannose dans la synthèse de glycoprotéines.

7. effet anticancéreux: Le β -carotène et les caroténoïdes auraient un effet anticancérigène plus prononcé que la vit A elle même.

4. VARIATIONS

4.1 Carences en vit A :

- **Troubles dermatologiques** : cutanés : dessèchement, hyperkératose. muqueux : sécheresse, ulcérations bronchiques, digestives et oculaires (xérophthalmie).
- **Troubles visuels** : héméralopie ou cécité crétine.
- **Troubles de l'ossification**: perturbation de la matrice organique de l'os
- ↓ de la croissance staturo-pondérale
- ↓ de la résistance aux infections. (Enfants)

Causes:

- Carence d'apport svt aggravée par une malnutrition protéino-calorique
- Défauts d'absorption ou malabsorption des graisses (maladie coeliaque...)
- Perturbations du stockage liées aux hépatopathies: cirrhose alcoolique ou post hépatique = défaut de stockage du rétinyl ester, par déficit de synthèse de RBP et par défaut de relargage du rétinol
- **Le zinc intervient dans la mobilisation de la vit A =** déficience en zinc svt associé à des teneurs en rétinol plasmatique bas malgré des réserves hép en vitA normales.

4.2 .Hypervitaminose A

- Essentiellement liée à 1 excés d'apport par automédication prolongée
- Elle peut se rencontré si la synthèse de RBP est basse, le transport du rétinol est incomplètement assuré . La vit A s'accumule dans les tissus et **peut être toxique.**

VITAMINE D

- Double origine alimentaire et endogène
- La vit D est considérée comme une hormone car elle est en grande partie synthétisée par la peau, véhiculée par le sang, transformée par le foie et le rein en métabolite actif, le calcitriol, et agit sur des récepteurs spécifiques pour augmenter la calcémie. Sa synthèse est régulée par la calcémie.

2. METABOLISME

- Les formes actives de la vit D sont le calcifédiol et surtout le calcitriol. Ils ont comme précurseurs : le cholécalciférol ou vit D3 et le calciférol ou ergocalciférol ou encore vit D2.

Sources:

Le cholécalciférol a une origine endogène et exogène :

- synthétisé par la peau, sous l'influence des rayons UV, à partir du cholestérol après sa transformation en 7-déhydrocholestérol. (60 -70%) des besoins quotidiens

- 30 -40% des besoins quotidiens proviennent de sources alimentaires (poissons, viandes, œufs, foie)
- L'ergostérol, provit D, apporté par l'alimentation ou S/F de médicament, est métabolisé en ergocalciférol puis en cholécaciférol.
- les besoins : 10 µg/j ou 400 UI/J normalement couvert par la production cutanée

Absorption:

Intestin grêle avec les AGL et monoglycérides grâce aux sels biliaires

- Transport sanguin de la vit D et ses métabolites par une protéine spécifique : vit D binding protein (DBP)
- Non stockée dans le foie mais dans **les tissus adipeux et muscle** sous forme de **25 (OH)D3 (calcifédiol)**
 - Dans le foie (microsomes): la vit D est hydroxylée sur le C25
=> **25 (OH)D3** par la 25 OH ase(CYT P450, NADPH et O₂) = principale forme circulante et de réserve.
 - Dans le rein (mitochondries TCD) hydroxylation du calcifédiol sur le C1 en **Calcitriol** (1,25 (OH)D3).

Elimination

- Le calcitriol est catabolisé par transformation en acide calcitroïque et par conjugaisons.

3. FONCTION

- Métabolisme phosphocalcique, minéralisation de l'os.
- Différenciation et la prolifération cellulaires :
 - Son mécanisme d'action implique un récepteur nucléaire, une liaison à des séquences d'ADN suivie d'activation ou de répression de l'expression de certains gènes codants pour les hormones (PTH, ostéocalcine), des enzymes et des protéines liant le Ca intracellulaire.

4. VARIATIONS

4.1. La déficience en vitamine D :

- Une malabsorption digestive du Ca et du phosphate
- => une hypersécrétion de PTH qui mobilise le ca osseux pour maintenir une calcémie subnormale.
- => Déminéralisation osseuse avec des symptômes correspondant au **rachitisme (enfant)** ou à **l'ostéomalacie (adulte)**.
- La carence en vit D résulte d' ↓ de synthèse cutanée et d'apport alimentaire(↓ absorption intestinale)
- Population à risque: enfant, femme enceinte, sujet âgé...

- **4.2 Intoxication à la VIT D :**
- ⇒ effets secondaires graves: digestifs, ostéoarticulaires et rénaux/
- Si persistance de l'intoxication → lithiasse rénale

5. Exploration :

- Dérivés 25 (OH)D2 et 25 (OH)D3 : évaluation indirecte des réserves en VIT D (1/2 vie longue) → déceler une carence ou une surcharge.

VITAMINE E

- Famille de substances appelées **tocophérols** (vitamères) dont la plus active biologiquement est **l'α-tocophérol.**

1. STRUCTURE:

- Vitamère (α , β , γ , δ)
- OH en C6 => propriétés antioxydantes (réductrices) physiologique de la VIT
- Les tocophérols, en absence d'O₂, sont stables à la chaleur et à la lumière.

2. METABOLISME

Sources:

- Les aliments les plus riches en vit E = **les huiles végétales.**
- L'apport recommandé, 10 mg à 30 mg/j,
- les besoins ↑ avec l'apport d'acides gras insaturés dans l'alimentation.

Absorption:

- Intestinale 50 -70% de la dose ingérée
- **Étroitement liée à la digestion et absorption des lipides**

Distribution:

Dans le sang:

- LPL :intervient dans le transfert de la VitE dans les cellules
- La protéine plasmatique de transfert des PL assure le transfert d' α -tocophérol des HDL vers les LDL oxydées et leur transfert vers l'endothélium VX.
Une protéine (hep) transfert d' α -tocophérol dans les VLDL exportées par le foie
- Les concentrations normales de vitamine E de l'ordre de 12 mg/L avec, selon les références, un intervalle allant de 8 à 16 mg/L.

Dans les tissus:

- les concentrations les plus élevées de vit E sont dans les graisses, certaines glandes endocrines et les thrombocytes.

Au niveau cellulaire:

- la vitamine E est présente à forte concentration dans les membranes et les mitochondries.

Dans les membranes, le tocophérol oriente le noyau chromane à la surface de la cellule et incruste la chaîne lat dans la bicouche lipidique.

3. FONCTION

- Principal effet : **antioxydant** : protège les structures sensibles à l'oxydation : les lipides essentiellement S/F condensée (dans les MB et la lipoprotéines) **les bases nucléotidiques de l'ADN.**
- La régénération de la forme radicalaire fait intervenir la **VIT C (ascorbate)** qui une fois oxydée est à son tour oxydée par le glutathion (réduit) intermédiaire redox.
- **α -tocophérol** piège l'anion peroxynitrite = puissant oxydant formation importante par la paroi vasculaire au cours des processus => **formation des lésions athérosclérotiques.**

4. VARIATIONS

4.1. Carences:

- Signes hématologiques (anémie hémolytique), neuromusculaires et ophthalmiques nécessitant des doses élevées de VIT E.

5. UTILISATION

- Compte-tenu du rôle de **stress oxydatif**, dans le développement de diverses maladies cardiovasculaires, neurologiques et cancéreuses ainsi que dans le vieillissement,
- Et d'autre part, de **l'effet anti-oxydant** indiscutable de la vitamine E, elle est prescrite dans de très larges indications.

- Prévention de l'athérosclérose
- Prévention des cancers
- Malabsorption intestinale des lip (Abéta
lip=acancytose)
- A doses élevées, retarderait la progression de certaines maladies neurologiques comme la maladie de Parkinson.
- Additif alimentaire
- Pour plus d'informations: <http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/vitamin-e/evidence/>

[hrb-20060476](#)

VITAMINE K

1. STRUCTURE:

- Groupe de substances liposolubles dérivant du noyau 2méthyl-1,4-naphtoquinone
 - **Vit K1 (phylloquinone ou phytoménadione)**, existe à l'état naturel (origine végétale) dans les légumes verts.
 - **Vit K2 (ménaquinone)** d'origine animale ou synthétisée par **les bactéries intestinales à partir du 6^{ème} mois**. Sont les principales d'origine endogène se distinguent de la vit K1 par leur Chaîne latérale = unités isoprènes en Nbr variable (4-13)

2. METABOLISME

Sources:

- **VIT K1 : présente dans les légumes verts** (épinards, choux frisés, choux-fleurs, artichauts...), pois, céréales, tomates, fromages, jaunes d'œufs et foie, banane, orange,
- La majorité de la vitK (70 à 80%) est synthétisée par les bactéries du gros intestin (synthèse endogène :K2)
- Apports recommandés = 1µg/kg/j. Les carences d'origine alimentaires exceptionnelles => apports alimentaires couvrent les besoins.

Absorption :

- Elle est absorbée très rapidement par le tube digestif en présence de sels biliaires,
- **Stockée en petite quantité dans le foie.** Les réserves de l'organisme permettent de couvrir les besoins pendant environ 8 js.

Elimination:

- par voie biliaire et urinaire, sous forme conjuguée.

3. FONCTIONS:

- Rôle +++ dans **la coagulation du sang** et dans la minéralisation des os.
- Cofacteur des carboxylases catalysant la Gamma-carboxylation post-traductionnelle de nombreuses protéines vitK-dépendantes.
- Intervient dans la synthèse par le foie de plusieurs facteurs de la coagulation = **04 Facteurs vitamine K dépendants (PPSB)**: **Prothrombine, Proconvertine, facteur de Stuart, facteur antihémophilique B.**
- **02 Inhibiteurs de la coagulation : Portéine S, protéines C.**

4. VARIATIONS

4.1. Carence en VIT K: Temps de coagulation fortement allongé, =>

saignements spontanés ou des règles abondantes.

- Une carence ou hypovitaminose K = 3 causes
 - Défaut d'apport associé à une diminution de la synthèse endogène suite à un TRT ATB au long cours ou alimentation parentérale exclusive.
 - Défauts d'absorption: syndromes de malabsorption, défaut d'excrétion biliaire...
 - Carences d'origine toxique: cholestyramine, Anticoagulant antagonistes de la VIT K(AVK)

- **Conséquences d'une carence:** ↓taux de prothrombine (TP) => allongement du temps de coagulation qui se traduit par:
 - *Une tendance aux ecchymoses*
 - *Une tendance aux saignements (plaies cutanées, nez, gencives,...).*
 - *Des menstruations abondantes.*
 - *Des hémorragies internes (le plus souvent digestives) dans les cas les plus graves.*

4.2. Excès en vitamine K :

Il n'existe pas vraiment d'effets indésirables dus à un surdosage.

MERCI POUR VOTRE ATTENTION