

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 85

**LES VITAMINES CHEZ L'ENFANT :  
CARENCES ET EXCES**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mlle. Fatima Zohra EL HAJHOUI**

*Née le 19 Août 1987 à Salé*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Vitamines – Enfant – Carences – Excès.

**JURY**

**Mr. A. BENTAHILA**

Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT**

**Mme. F. JABOURIK**

Professeur de Pédiatrie

**RAPPORTEUR**

**Mme. F. MANSOURI**

Professeur d'Anatomie Pathologique

**Mme. S. TELLAL**

Professeur de Biochimie

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

**1962 – 1969** : **Professeur Abdelmalek FARAJ**  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENS Aid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie



**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

**Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie



### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique

Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. MANSOURI Aziz\*  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra

Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie  
Urologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie



Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. EL OTMANY Azzedine  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation



Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

**Décembre 2000**

Pr. ZHAIR ABDELAH\*

**Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BELMEKKI Mohammed  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUCHE Thami  
Pr. BENYOUSSEF Khalil  
Pr. BERRADA Rachid  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. GOURINDA Hassan  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar

Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie



Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL BARNOUSSI Leila  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HADDOUR Leila  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. ISMAEL Farid  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie



Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

**Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

**Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila

Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie

(mise en disposition)



Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila

Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie

Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AMMAR Haddou\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZIANE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GANA Rachid  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhousain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Neuro chirurgie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 Anesthésier réanimation  
 Parasitologie  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie



**Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

**Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*

Pr TAHIRI My El Hassan\*

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*

Pr. AGDR Aomar\*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Pr. AKHADDAR Ali\*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMAHZOUNE Brahim\*

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. AZENDOUR Hicham\*

Pr. BELYAMANI Lahcen\*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae\*

Pr. BOUI Mohammed\*

Pr. BOUNAIM Ahmed\*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*

Pr. CHAKOUR Mohammed \*

Pr. CHTATA Hassan Toufik\*

Pr. DOGHMI Kamal\*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha\*

Pr. ENNIBI Khalid\*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna \*

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. KABIRI Meryem

Pr. KADI Said \*

Pr. KARBOUBI Lamya

Pr. L'KASSIMI Hachemi\*

Pr. LAMSAOURI Jamal\*

Pr. MARMADE Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MESSAOUDI Nezha \*

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Pr. ZOUHAIR Said\*

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine interne

Pédiatre

Chirurgie Générale

Neurologie

Neuro-chirurgie

Radiologie

Chirurgie Cardio-vasculaire

Rhumatologie

Neuro-chirurgie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie orthopédique

Hématologie biologique

Chirurgie vasculaire périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Traumatologie orthopédique

Pédiatrie

Microbiologie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-phtisiologie

Microbiologie



**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique



**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Drissi\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-ENTÉROLOGIE  
Anesthésie Réanimation

Pr. AWAB Almahdi  
 Pr. BELAYACHI Jihane  
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
 Pr. BENCHEKROUN Laila  
 Pr. BENKIRANE Souad  
 Pr. BENNANA Ahmed\*  
 Pr. BENSEFFAJ Nadia  
 Pr. BENSghIR Mustapha\*  
 Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
 Pr. BOUATIA Mustapha  
 Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
 Pr. CHAIB Ali\*  
 Pr. DENDANE Tarek  
 Pr. DINI Nouzha\*  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI Nizare  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHANIMI Zineb  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*

Anesthésie Réanimation  
 Réanimation Médicale  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie-Chimie  
 Hématologie  
 Informatique Pharmaceutique  
 Immunologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chimie Analytique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie



Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

**Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

***\*Enseignants Militaires***



## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

*PROFESSEURS / PRs. HABILITES*

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie
Chimique	
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 13/02/2014 par le  
Service des Ressources Humaines*





# *Dédicaces*



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,*

*Le respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que je dédie cette thèse ...*



*A Dieu, le tout puissant,*

*Seigneur, merci pour tout ce qui arrive dans notre vie,  
particulièrement en ce jour béni où je m'apprête  
à faire un pas décisif dans ma vie.*

*Aujourd'hui j'ose vous demander une chose comme  
l'a fait le roi Salomon dans le temps : l'esprit,  
non pas celui de gouverner mais celui d'un bon médecin  
qui saura appliquer la science qu'il a apprise dans le plus grand  
respect des principes fondamentales de la vie.*



## *A ma Mère,*

*Au secret de mon sourire, et ma joie de vivre.*

*A la femme la plus tendre que la tendresse,  
la plus douce que la douceur, la plus sage que la sagesse  
et la plus exceptionnelle que l'exception.*

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté  
par excellence et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé  
de me pousser vers l'avant et de prier pour moi.*

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles  
ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.*

*Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont,  
pour moi, le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire et sacrifié plus  
que personne puisse sacrifier, pour que tes enfants  
suivent le bon chemin dans leurs vies.*

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain  
et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté  
et ne jamais te décevoir.*

*En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail  
en signe de ma vive reconnaissance et mon profond estime.*

*Que Dieu le tout puissant te préserve, te protège de tout mal,  
t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et longue vie afin  
que je puisse te combler à mon tour.*



*A mon Père,*

*A celui pour qui j'ai toujours été, suis,  
et serai toujours la petite Zhira,*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour  
que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne.*

*Tu résumes si bien le mot père qu'il serait superflu  
d'y ajouter quelque chose.*

*Rien au monde ne vaut tes efforts fournis jour  
et nuit pour mon éducation et mon bien être.*

*C'est à travers tes encouragements que j'ai opté pour cette noble  
profession, et c'est à travers tes critiques que je me suis réalisée.*

*Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis  
pour mon éducation et ma formation.*

*J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi.*

*Je te rends hommage par ce modeste travail en guise  
de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.*

*Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé,  
bonheur et longue vie pour que tu demeures  
le flambeau illuminant mon chemin et celui de mes frères.*



*A mon très cher frère Amine,*

*Pour celui qu'on prenait pour mon jumeau,  
En souvenir d'une enfance qu'on a vécue ensemble,  
et dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments.*

*En souvenir du monde enfantin innocent qui nous appartenait.*

*Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur,  
de réussite et de sérénité.*

*Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments  
de fraternité, d'attachement et d'amour*

*A mon cher petit frère Mehdi,*

*Pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré,  
pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux,*

*Pour toute la fierté que je vois dans tes yeux,*

*Pour toute la complicité et l'entente qui nous unit,*

*Je te dédie ce travail,*

*Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous tes vœux.*



*A mes chers grands Parents*

*Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux  
que vous n'avez cessés de formuler dans vos prières.*

*Que Dieu vous préserve santé et longue vie.*

*A la mémoire de mes tantes Amina et Zhor,*

*Qui sont toujours dans mon esprit et dans mon cœur,  
je vous dédie aujourd'hui ma réussite.*

*Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille  
dans son éternel paradis.*

*A tous mes oncles, tantes, cousins et cousines*

*Et membres des familles BARHDADI et EL HAJHOUI*

*Pour votre présence inconditionnelle à mes côtés,*

*Pour la chaleur familiale que vous me procurez,*

*Pour vos encouragements, votre confiance en moi,  
vos vœux de bonheur que vous avez toujours exprimés.*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression  
de mon affection et ma gratitude.*



*A ma chère Amal,*

*À la sœur que je n'ai pas eue,*

*À la jeune femme drôle, gentille, et sage que tu es,*

*Merci pour ton amitié chère à mon cœur, pour ton soutien,  
ton écoute et ton grand cœur.*

*Toute mon affection pour ton admirable petite famille,*

*Que Dieu te protège et te procure joie et bonheur  
et que notre amitié ne se dénoue jamais.*

*Aux « Complices »,*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères*

*pour vous exprimer mon affection et mes pensées,*

*vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de la complicité qui nous uni et des souvenirs de tous*

*les moments que nous avons passé ensemble,*

*je vous dédie ce travail et je vous souhaite*

*une vie pleine de santé et de bonheur.*



*À tous mes amis, mes collègues  
et les étudiants en médecine.*

*À tous ceux qui ont participé de près  
ou de loin à ma formation tout au long de mes études.*

*À tous ceux ou celles qui me sont chers  
et que j'ai omis involontairement de citer.*

*À tous ceux qui ont cette pénible et honorable tâche  
de soulager les gens et diminuer leurs souffrances.*

*À tous les malades du monde, que Dieu,  
le tout puissant, soulage votre souffrance, retrace des sourire sur vos  
visages et réchauffe votre cœur d'espoir pour que vous embrassiez,  
de nouveau, la vie avec confiance et bonheur.*





# *Remerciements*



*A Notre Maître et Président de jury*  
*Monsieur le Professeur A. BENTAHIL A*  
*Professeur de Pédiatrie*

*Vous nous faites un immense plaisir en acceptant  
de juger notre thèse.*

*Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes  
notre admiration à la valeur de votre compétence,  
votre rigueur ainsi que votre gentillesse,  
votre sympathie et votre dynamisme  
qui demeureront pour nous le meilleur exemple.*

*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude,  
de respect et d'admiration les plus sincères.*



*A Notre Maître et Rapporteur de Thèse  
Madame le Professeur F. JABOUIRIK  
Professeur de Pédiatrie*

*Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères  
pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifié à son  
élaboration avec patience et disponibilité.*

*Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse  
imposent le respect et représentent le modèle que nous serons  
toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de  
remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous  
votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité.*

*Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.*

*Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance  
que vous nous avez accordée*



*A notre maître et juge de thèse  
Madame le professeur S. TELLA  
Professeur de Biochimie*

*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous  
nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Votre présence est pour nous, l'occasion  
de vous exprimer notre admiration de votre grande  
compétence professionnelle et de votre généreuse sympathie.*

*Soyez assurée de notre reconnaissance  
et notre profond respect*



*A notre Maître et Juge de thèse*  
*Professeur F. MANSOURI*  
*Professeur d'Anatomie pathologie*  
*C.H.U Ibn Sina Rabat*

*Nous vous remercions du grand honneur que vous*  
*nous faites en acceptant de siéger parmi les membres*  
*de notre jury de thèse.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer*  
*notre gratitude et notre profond respect.*

*Veillez nous permettre de vous formuler l'assurance*  
*de notre haute considération et de notre sincère reconnaissance.*



## LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Structure de la vitamine A et du  $\beta$ -carotène.
- Figure 2** : Structure de la vitamine D.
- Figure 3** : Métabolisme de la vitamine D .
- Figure 4** : Action de la vitamine D.
- Figure 5** : Structure des tocophérols et tocotriénols.
- Figure 6** : Structure chimique de la thiamine.
- Figure 7**: Structure chimique de la riboflavine.
- Figure 8** : Structure chimique de l'acide nicotinique et de ses dérivés.
- Figure 9** : Structure chimique de l'acide pantothénique.
- Figure 10** : Structure chimique des différents vitamères B6.
- Figure 11** : Structure chimique de la biotine.
- Figure 12**: Structure chimique de l'acide folique.
- Figure 13** : Structure chimique des cobalamines.
- Figure 14** : Structure chimique de l'acide L-ascorbique.
- Figure 15** : Définition mathématique de l'apport nutritionnel.
- Figure 16** : Relation entre la quantité de vitamine ingérée et ses effets potentiels sur la sante.
- Figure 17** : Stades de l'installation d'une carence vitaminique.
- Figure 18** : Signes cliniques de xérophtalmie.
- Figure 19** : La xérophtalmie avancée.

**Figure 20** : Les taches de Bitot vues à la loupe.

**Figure 21** : Kératomalacie.

**Figure 22** : Craniotabès chez un nourrisson.

**Figure 23**: Chapelet costal et déformation thoracique.

**Figure 24** : Photographie d'un enfant atteint de rachitisme présentant une déformation des membres inférieurs.

**Figure 25**. Radiographies de face des membres inférieurs (à gauche) et supérieurs (à droite) montrant l'ostéopénie, les déformations épiphysométaphysaires et les pseudo-fractures chez un enfant rachitique.

**Figure 26** : Photographie d'un enfant atteint de béribéri.

**Figure 27** : Signes cliniques de la pellagre.

**Figure 28** : photographies des manifestations cutanées de la pellagre  
A : collier de Casal B : lésions bilatérales symétriques

**Figure 29** : Érythroblastes mégaloblastiques (x 100) sur un frottis médullaire coloré au MGG.

**Figure 30** : Pétéchies cutanées liées à une carence en vitamine C.

**Figure 31** : Photographie d'hémorragies gingivale au cours du scorbut.

**Figure 32** : Radiographies de profil des membres inférieurs.

A. Images de décollement périosté (hématomes sous-périostés).

B. Aspect de bec épiphysaire.

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau I** : classification et codification des vitamines.

**Tableau II** : richesse des éléments en vitamine A.

**Tableau III** : Equivalences entre les différentes unités utilisées pour exprimer l'activité de la vitamine A et de ses esters.

**Tableau IV** : principales sources alimentaires de la vitamine D.

**Tableau V** : Teneurs en tocophérols et tocotriénols de produits d'origine végétale, en mg/kg, d'après Surai, 2002.

**Tableau VI** : Teneurs en tocophérols et tocotriénols dans des huiles ou corps gras, d'après Bonvehi et collaborateurs (2000).

**Tableau VII** : Richesse des aliments en vitamine K.

**Tableau VIII**. Teneur de quelques aliments en thiamine (mg/100 g).

**Tableau IX** : Teneur de quelques aliments en riboflavine (mg/100 g).

**Tableau X** : Teneur de quelques aliments en niacine (mg/100 g).

**Tableau XI** : Teneur de quelques aliments en acide pantothénique (mg/100 g).

**Tableau XII** : Teneur en biotine ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ) de quelques aliments.

**Tableau XIII** : Teneur de quelques aliments en folates ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ).

**Tableau XIV** : Teneur de quelques aliments en vitamine B12 ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ).

**Tableau XV** : Teneur de quelques aliments en vitamine C (mg/100 g).

**Tableau XVI:** ANC en vitamines en dehors de la vitamine D en France.

**Tableau XVII :** LS pour les apports alimentaires en vitamines liposolubles (recommandations pour la France)

**Tableau XVIII :** Critères de prévalence permettant de déterminer si la xérophtalmie est un problème de santé publique.

**Tableau XIX :** Classification de la xérophtalmie.

**Tableau XX :** Classification de la xérophtalmie.

**Tableau XXI :** taux de vitamine D : Définitions.

**Tableau XXII :** Apports conseillés pour la vitamine D.

**Tableau XXIII :** Etiologies de l'hypovitaminose D.

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ADN** : acide désoxyribonucléique  
**AJR** : apports journaliers recommandés  
**AM** : allaitement maternel  
**ANC** : Les apports nutritionnels conseillés  
**BNM** : besoin nutritionnel moyen  
**CoA**: coenzyme A  
**DBP**: D Binding protein  
**DMACD** : Déficit multiple en acyl-déshydrogénases  
**DRI**: Dietary recommended intakes  
**DS**: déviation standard  
**ER** : équivalents-rétinol  
**ET** : écarts-types/ équivalent tocophérol  
**FAD**: flavine adénine dinucléotide  
**FGF 23**: fibroblast growth factor 23  
**FMN**: flavine mononucleotide  
**g**: gramme  
**GABA**: acide  $\gamma$ -aminobutyrique  
**Gas 6**: Growth arrest specific gene 6  
**Gla** : résidus carboxyglutamates  
**Glu** : aides glutamiques  
**GLUT**: transporteur de glucose  
**HDL**: High Density Lipoproteins  
**J**: jour  
**Kg**: kilogramme  
**L** : litre  
**LS** : limites de sécurité  
**LDL**: Low Density Lipoproteins  
**MG**: matière grasse  
**mg**: milligramme

**MHNCK** : Maladie hémorragique néonatale par carence en vitamine K  
**MMH**: maladies métaboliques héréditaires  
**mmol**: milimole  
**MPE** : malnutrition protéino-énergétique  
**N** : la normale  
**NAD**: nicotinamide adénine dinucléotide  
**NADP**: nicotinamide adénine dinucléotide phosphate  
**nmol** : nanomole  
**NPE** : nutrition parentérale exclusive  
**OMS** : Organisation mondiale de la Santé  
**PIVKA** : protéines de la coagulation induites par l'absence de vitamine K  
**PLP**: pyridoxal-5'-phosphate  
**pmol** : picomole  
**PRGP1**: Proline-Rich Gla Protein  
**PTH**: parathormone  
**RBP**: Retinol Binding Protein  
**RDA**: recommended dietary allowances  
**SVCT** : Vitamin C transporter  
**TC**: transcobalamines  
**THF** : tétrahydrofolate  
**TMG3**: Transmembrane Gla protein  
**TPP**: pyrophosphate de thiamine  
**UHT**: ultra high temperature  
**UI**: unité internationale  
**UV**: ultraviolets  
**VLDL**: Very Low Density Lipoproteins  
 **$\alpha$ TTP**:  $\alpha$ -tocophérol transporter protein  
 **$\mu$ g** : microgramme  
**24h** : 24 heures

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>CHAPITRE I: LES VITAMINES : HISTORIQUE, CLASSIFICATION, PROPRIETES BIOCHIMIQUES, SOURCES ET FONCTIONS BIOLOGIQUES</b> .....	4
I- HISTORIQUE.....	5
II.LES VITAMINES : DEFINITION, CLASSIFICATION ET NOMENCLATURE .....	8
III. LES VITAMINES LIPOSOLUBLES (A, D, E et K) .....	10
III-1 Vitamine A.....	10
a. Constitution et caractéristiques chimiques .....	10
b. Sources alimentaires .....	12
c. Métabolisme .....	13
d. Fonctions physiologiques.....	14
III-2 Vitamine D .....	15
a. Constitution et caractéristiques chimiques .....	15
b. Source .....	17
c. Métabolisme .....	18
d. Fonctions physiologiques.....	20
III-3 Vitamine E .....	25
a. Constitution et caractéristiques chimiques .....	25
b. Sources alimentaires .....	28
c. Métabolisme .....	32
d. Fonctions biologiques.....	33

III-4 Vitamine K.....	35
a. structure et propriétés chimiques .....	35
b. Sources .....	37
c. Métabolisme .....	38
d. Rôles physiologiques.....	39
IV LES VITAMINES HYDROSOLUBLES .....	40
VI-1 Vitamines du groupe B .....	40
a. Constitution chimiques .....	40
b. Sources .....	44
c. Métabolisme .....	52
d. Fonctions biologiques.....	55
VI-2 Vitamine C .....	59
a. Constitution chimique et propriétés physiques .....	59
b. Sources .....	60
c. Métabolisme .....	61
d. Fonctions biologiques.....	61
<b>CHAPITRE II : CARENCES ET EXCES VITAMINIQUES CHEZ</b>	
<b>L'ENFANT:</b> .....	63
I. NOTIONS D'APPORTS NUTRITIONNELS CONSEILLES ET DE	
BESOINS EN VITAMINES .....	64
II. CARENCES VITAMINIQUES CHEZ L'ENFANT.....	71
II-1 Syndromes carenciels spécifiques en vitamines liposolubles.....	73
II-1-1 carence en vitamine A.....	73
a. Manifestations pathologiques d'une carence .....	75
b. Exploration biologique .....	82

c. Étiologies.....	82
d. Traitement .....	83
II-1-2 carence en vitamine D ou rachitisme .....	84
a. Définition .....	84
b. Epidémiologie .....	87
c. Manifestations pathologiques d'une carence.....	88
d. Exploration biologique .....	92
e. Signes radiologiques .....	92
f. Etiologies.....	95
g. Traitement.....	97
II-1-3 carence en vitamine E .....	99
a. Manifestations pathologiques d'une carence.....	99
b. Exploration biologique .....	100
c. Etiologies .....	101
d. Traitement .....	101
II 2-3 Carence en vitamine K.....	102
a. Manifestations pathologiques d'une carence.....	102
b. Exploration biologique .....	103
c. Étiologies .....	103
d. Traitements .....	104
II-2 Syndromes carentiels spécifiques en vitamines hydrosolubles.....	106
II-2-1 carence en vitamine B1 ou bériberi.....	106
a. Manifestations pathologiques d'une carence.....	107
b. Exploration biologique .....	108
c. Traitement.....	111

II-2-2 carence en vitamine B2.....	111
a. Manifestations pathologiques d'une carence.....	111
b. Exploration biologique .....	112
c. Étiologies .....	112
d. Traitement.....	114
II-2-3 carence en NIACINE (PP) ou pellagre .....	114
a. Manifestations pathologiques d'une carence.....	114
b. Exploration biologique .....	116
c. Étiologies .....	117
d. Traitement.....	118
II-2-4 Carence en acide pantothénique.....	119
II-2-5 Carence en vitamine B6.....	119
a. Manifestations pathologiques d'une carence.....	120
b. Exploration biologique .....	121
c. Étiologies .....	122
d. Traitement.....	122
II-2-6 carence en vitamine B8.....	123
a. Manifestations pathologiques d'une carence.....	123
b. Exploration biologique .....	124
c. Étiologies .....	125
d. Traitement.....	125
II-2-7 carence en folates .....	126
a. Manifestations pathologiques d'une carence.....	126
b. Exploration Biologique.....	127
c. Étiologies .....	129
d. Traitement.....	130

II-2-8 Carence en vitamine B12.....	131
a. Manifestations pathologiques d'une carence.....	131
b. Exploration biologique .....	131
c. Étiologies .....	133
d. Traitement.....	135
II-2-8 Carence en vitamine C ou scorbut .....	136
a. Manifestations pathologiques d'une carence.....	136
b. Exploration biologique .....	138
c. Signes radiologiques .....	138
d. Étiologies .....	140
e. Traitement .....	140
<b>III. EXCES VITAMINIQUES OU HYPERVITAMINOSES .....</b>	<b>142</b>
III-1 Hypervitaminose A .....	142
III-2 Excès et hypervitaminose D .....	143
III-3 hypervitaminose E.....	145
III-4 Hypervitaminose K. ....	145
III-5 Autres hypervitaminoses.....	146
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>147</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>147</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>147</b>



# *Introduction*



Les vitamines sont aussi anciennes que l'humanité puisqu'elles sont un préalable à la vie animale. Pour autant, leur histoire est récente, même si quelques pratiques alimentaires nées de l'intuition et de l'expérience faisaient pressentir leur existence [1].

Étymologiquement, « amines nécessaires à la vie », les vitamines ont en fait des structures variées et ne sont pas toutes des amines. Ce sont des micronutriments qui ne sont pas synthétisés par l'organisme humain et qui doivent être apportés dans l'alimentation. Certaines vitamines peuvent être synthétisées par l'organisme et ne répondent donc pas à cette définition [2].


Les vitamines ont des rôles importants, des mécanismes d'absorption, des sites de stockage et des modes d'élimination variés et souvent très différents.

Il est habituel de regrouper les vitamines selon leur solubilité et d'opposer les vitamines liposolubles (A, D, E et K) aux vitamines hydrosolubles (vitamines du groupe B et la vitamine C). Cette classification correspond à des propriétés différentes.


Les manifestations pathologiques des carences sont variables selon les vitamines. Les carences vitaminiques ont été fréquentes jusqu'au début du XXe siècle, avant la découverte des vitamines dans la première moitié de celui-ci. Elles ne le sont plus aujourd'hui que dans les pays du tiers-monde, en particulier pour la vitamine A. [3]

Les excès des vitamines B et C sont rapidement éliminés par les urines. Il y a donc assez peu de risques de toxicité. En revanche, les vitamines du groupe A-D-E-K sont stockées dans les tissus graisseux et s'y accumulent. Il est alors possible d'atteindre des doses toxiques pour l'organisme, principalement avec les vitamines A et D, dont l'excès peut être nocif. Les excès relatifs aux autres vitamines ont des données relativement pauvres [4].

L'objectif de ce travail est de faire le point sur les vitamines en mettant l'accent sur les aspects de leurs carences et excès chez l'enfant.



*Chapitre I :*  
*Les vitamines : Historique,*  
*classification, propriétés biochimiques,*  
*sources et fonctions biologiques*



## **I- HISTORIQUE [1,5]**

Depuis la nuit des temps les hommes ont appris à reconnaître certaines maladies d'après leurs symptômes et leurs modes d'apparition.

Les Égyptiens de la Haute Époque savaient que la consommation de foie – riche en vitamine A – améliorait la vision nocturne. Bien plus tard, au XVIIIe siècle, les navigateurs du capitaine James Cook évitaient le scorbut durant leurs lointains périples en embarquant des barils de choucroute et en consommant du jus de citron, aliments riches en vitamine C.

L'aventure des vitamines débute réellement vers la deuxième moitié du XIXe siècle, lorsque la médecine s'essaie à l'expérimentation et lorsque la nutrition scientifique s'impose peu à peu dans le sillage des travaux de Lavoisier sur l'énergétique et de Magendie sur la digestion et l'absorption.

La recherche vitaminique prend son sens à la fin du XIXe siècle : alors que Pasteur dans ses travaux met en évidence, comme responsables de certaines maladies, la présence d'agents exogènes (microbe ou toxine microbienne).

Pour les vitamines, la démarche est inversée : c'est l'absence d'un facteur nutritionnel qui est à l'origine des grandes maladies carencielles : bérubéri, scorbut, kwashiorkor, rachitisme, pellagre.

Le premier quart du XXe siècle fut le temps des vitamines, ensemble hétérogène s'il en est, regroupant 13 substances découvertes les unes après les autres. Elles furent classées selon une nomenclature proposée par Jack Drummond, désignant par une lettre de l'alphabet les différentes vitamines découvertes après la vitamine B .

Schématiquement, on décrit :

➤ **L'ère descriptive**

On retrouve une description clinique du béribéri dans des écrits chinois datant de 2600 avant J.-C. et de celle du scorbut dans le papyrus d'Eber de 1150 avant J.-C.

➤ **L'ère empirique**

Dès l'Antiquité, les hommes savent comment soigner certaines maladies grâce aux aliments.

Sur les papyrus égyptiens datant de 1500 avant J.-C., on conseille d'appliquer du jus de foie sur les yeux des malades atteints de cécité crépusculaire.

Cependant ils n'ont pas encore découvert la notion de 'carence' alimentaire à proprement dite.

Au XVI<sup>e</sup> siècle, ces maladies furent décrites chez les marins, les prisonniers, et dans les villes assiégées. Ces maladies, aux symptômes toujours identiques faisaient alors des ravages dans tout groupe humain confiné et mal nourri.

Les marins découvrirent l'efficacité des décoctions d'aiguilles de pins et du jus de citron pour traiter et prévenir le scorbut.

Le scorbut, très fréquent sur les navires au long cours, faisait des ravages dans les équipages.

➤ **L'ère expérimentale**

En 1890, C. Eijkman met en évidence un facteur nutritionnel extrait de la cuticule de riz susceptible de guérir le béribéri. C'est ce facteur nutritionnel que C. Funk va appeler Vitamine (amine vitale) en 1911, créant ainsi un concept révolutionnaire : la notion de facteur nutritionnel indispensable à la vie que l'homme doit trouver dans son alimentation quotidienne.

➤ **l'ère des chimistes**

De 1910 à 1950, les facteurs responsables des maladies carencielles sont isolés, identifiés puis synthétisés par des équipes remarquables dont les travaux seront couronnés par une quinzaine de prix Nobels.

➤ **l'ère industrielle**

Avec T. Reichstein débute, en 1933, une étape décisive, celle du passage du laboratoire de recherche à l'usine de fabrication.

Ce chercheur propose à la firme F. Hoffman-la Roche de produire industriellement la vitamine C selon un procédé original qu'il a mis au point.

➤ **l'ère actuelle**

C'est l'ère de la mise en évidence de nouvelles propriétés des vitamines et de leurs dérivés.

En 1955, on découvre l'existence d'une action pharmacologique des fortes doses d'acide nicotinique (effet hypolipémiant) puis, en 1968, de celle des dérivés de la vitamine A (rétinoïdes et différenciation cellulaire).

Enfin, dans les années 80, il est mis en évidence qu'un statut vitaminique déficient est un facteur de risque pour certaines maladies : cancers, maladies cardiovasculaire, perturbation de l'immunité, cataracte, pathologie osseuse, malformations fœtales. Les vitamines peuvent donc jouer un rôle de protection.

## **II. LES VITAMINES : DEFINITION, CLASSIFICATION ET NOMENCLATURE**

Les vitamines, ne sont, ni sources de calories, ni matériaux d'édification, les vitamines sont pourtant des éléments vitaux ; garants d'une bonne santé. [6]

Étymologiquement, vita-amine : amines nécessaires à la vie, les vitamines ont en fait des structures variées et ne sont pas toutes des amines. Contrairement aux nutriments habituels utilisés pour la production d'énergie ou incorporés au cours de la synthèse des constituants de l'organisme (glucides, acides aminés ou acides gras essentiels), les besoins quotidiens en vitamines ne sont que de quelques fractions de microgramme à quelques milligrammes.

Au nombre de 13, ces éléments sans valeur énergétique, sont nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme.

On distingue les vitamines selon leur solubilité et on oppose les vitamines liposolubles aux vitamines hydrosolubles. Cette classification correspond à des propriétés différentes.

La nomenclature peut, au début, prêter à confusion car, à côté des dénominations chimiques des molécules, des notations abrégées sous forme de lettre sont également utilisées.

Les désignations les plus utilisées dans la littérature internationale, sont indiqués dans le tableau I

**Tableau I** : classification et codification des vitamines [5, 7,8]

<b>Code lettres</b>	<b>Vitamines</b>	<b>Anciennes dénominations</b>
A	Rétinol	Axérophtol
B1	Thiamine	Aneurine
B2	Riboflavine	Lactoflavine
B3 ou PP	Niacine	Vitamine PP, B <sub>3</sub>
B5	Acide pantothénique	Vitamine B5
B6	Pyridoxine	Antiacrodynique
B8 ou H	Biotine	Vitamine H, B8
B9	Acide folique	Vitamine M, B9
B12	Cobalamine	Antipernicieuse
C	Acide ascorbique	Antiscorbutique
D	D <sub>2</sub> : Ergocalciférol D <sub>3</sub> : cholécalciférol	Antirachitique
E	$\alpha$ -tocophérol	
K	K <sub>1</sub> : Phylloquinone K <sub>2</sub> : Ménaquinone K <sub>3</sub> : Ménadione	

### **III. LES VITAMINES LIPOSOLUBLES (A, D, E et K)**

Les vitamines liposolubles sont au nombre de quatre : A, D, E et K. Leur métabolisme est comparable à celui des lipides. Elles sont indispensables en raison de leurs rôles physiologiques multiples

#### **III-1 Vitamine A**

##### **a. Constitution et caractéristiques chimiques [9-11]**

La vitamine A a été découverte en 1913 à la suite d'expériences qui ont montré que des animaux dont l'apport en graisses était constitué uniquement de lard avaient une croissance médiocre, alors que son remplacement par du beurre amenait une reprise de la croissance. Cette substance qui se trouvait dans le beurre mais pas dans le lard existait également dans le jaune d'œuf et l'huile de foie de morue. On l'appela vitamine A.

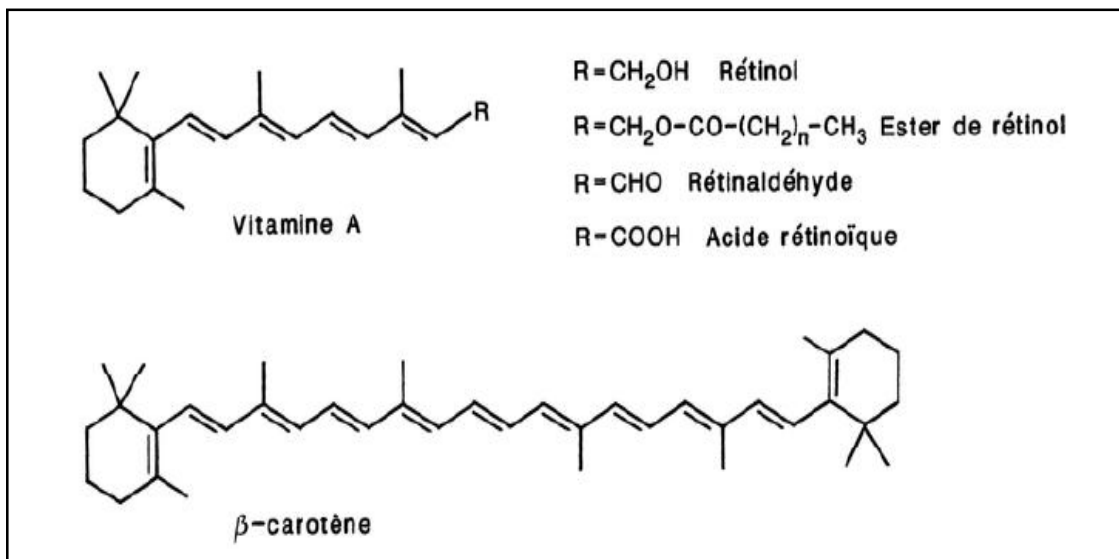
On s'aperçut ultérieurement que de nombreuses substances d'origine végétale avaient des propriétés similaires à celles de la vitamine A. Ces aliments contenaient un pigment jaune, le carotène, transformé en vitamine A par l'organisme. La vitamine A préformée ou rétinol est exclusivement d'origine animale. Le carotène ou les caroténoïdes agissent comme provitamine. Parmi les nombreux caroténoïdes végétaux, le plus important est le bêta-carotène, converti en vitamine A par action enzymatique dans la paroi intestinale. Le lait maternel est une source importante de vitamine A pour les enfants.

Vitamine A et provitamine A sont insolubles en milieu aqueux et relativement stables à la chaleur. Elles sont très sensibles à l'oxydation et aux rayonnements UV.

On exprime la teneur d'un produit, aliment, tissu ou fluide biologique en vitamine A par addition des quantités des différents rétinoïdes ou caroténoïdes provitaminiques A pondérés d'un coefficient lié à l'efficacité biologique de chacun. On obtient ainsi des équivalents-rétinol (ER), dont l'emploi est recommandé.

La molécule de rétinol est constituée d'un noyau b-ionone et d'une chaîne latérale méthylée et insaturée : une chaîne isoprénoïde (figure 1). Cette forme alcool constitue la principale forme circulante de la vitamine A, les formes de stockage étant des esters de rétinol et, majoritairement, du palmitate de rétinol. Les dérivés actifs du rétinol sont produits après oxydation du rétinol en rétinal, lui-même oxydé en acides rétinoïques.

Le rétinol tout-*trans* et ses esters (acétate et palmitate) sont insolubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques, les huiles et les graisses. Ils sont rapidement dégradés par la lumière, l'oxygène et les acides.



**Figure 1** : structure de la vitamine A et du  $\beta$ -carotène [9]

**b. Sources alimentaires (Tableau II) [10]**

**Tableau II : richesse des éléments en vitamine A [10]**

Aliments	Teneur ( $\mu\text{g ER}/100 \text{ g}$ )
Huile de foie de morue	30 000
Foie de veau	2 190
Beurre	590
Margarine	530
Thon	450
Camembert 45 % MG	330
Œuf de poule	270
Huile d'olive	120
Lait de femme	54
Lait de vache	32
Yaourt 3,5 % MG	29

ER : équivalent rétinol ; MG : matière grasse.

Dans les aliments, la vitamine A est présente sous forme préformée (esters de rétinol) et sous forme provitaminique (caroténoïdes). Les caroténoïdes sont présents essentiellement dans les végétaux colorés et un nombre restreint possède une activité provitaminique A. Le rétinol et les esters de rétinol sont présents dans les aliments d'origine animale tels que le lait et les produits laitiers, les œufs, le poisson et les huiles de poisson, le foie et les abats. Les organes les plus riches en rétinol sont le foie et le rein. Le foie est parfois tellement riche que sa consommation peut entraîner des phénomènes d'intoxication.

L'activité vitaminique A a longtemps été exprimée en Unité Internationale (UI), mais il est maintenant recommandé d'exprimer en  $\mu\text{g}$  ER la teneur en vitamine A des aliments. Selon l'Institut américain de médecine (2000) [12], 1  $\mu\text{g}$  ER correspond à 3,33 UI, à 1  $\mu\text{g}$  de rétinol tout-trans, à 2  $\mu\text{g}$  de b-carotène consommé sous forme de supplément, en dehors d'un repas, à 12  $\mu\text{g}$  de b-carotène présent dans le bol alimentaire ou à 24  $\mu\text{g}$  des autres caroténoïdes ayant une activité provitaminique A. (tableau III)

**Tableau III** : Equivalences entre les différentes unités utilisées pour exprimer l'activité de la vitamine A et de ses esters [10]

Substance	Activité en unités internationales (UI)	Activité en équivalent rétinol (ER)
Rétinol (1 mg)	3 330	1 000
Acétate de rétinol (1 mg)	2 900	870
Palmitate de rétinol (1 mg)	1 830	550

### c. Métabolisme [2, 9,13]

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

Environ 10 % à 20 % de la vitamine A ingérée n'est pas absorbé et est éliminé dans les selles.

Certains métabolites excrétés dans la bile subissent un cycle entérohépatique.

#### **d. Fonctions physiologiques**

##### **➤ Vision [2, 9, 14,15]**

L'adaptation à l'obscurité est un phénomène physicochimique lié à la présence, dans les bâtonnets de la rétine, d'un pigment photosensible, la rhodopsine, synthétisé du 11-cis-rétinal et d'une protéine, l'opsine.

Lorsque elle est exposée à une lumière d'intensité faible, le 11-cis rétinal s'isomérisé en trans-rétinal, ce qui entraîne une cascade de réactions modifiant la structure de la rhodopsine. La conséquence finale de la réaction est la dissociation de la rhodopsine et la production d'un influx nerveux.

La vision des formes et des couleurs fait appel au même mécanisme grâce à leur présence dans les cellules en cônes de la rétine de trois pigments photosensibles également synthétisés à partir du 11-cis-rétinal.

##### **➤ Différenciation cellulaire [9, 16,17]**

L'acide rétinoïque joue un rôle important dans la croissance, la différenciation et la mort cellulaire des tissus épithéliaux.

##### **➤ Système immunitaire [10, 18,19]**

La vitamine A intervient sur l'immunité cellulaire et humorale en stimulant la prolifération des lymphocytes et des thymocytes et la synthèse des immunoglobulines. Les études épidémiologiques montrent que la supplémentation par la vitamine A d'enfants carencés diminue la morbidité et la mortalité au cours des syndromes infectieux.

### **III-2 Vitamine D [20-22]**

En 1919, il a été démontré que le rachitisme pouvait être guéri, soit par l'irradiation de la peau par une lampe à mercure (Huldschinsky), soit par l'ingestion d'huile de foie de morue (Mellanby). En 1921, MacCallum parvenait à en extraire une substance différente de la vitamine A qu'il appela vitamine D.

En 1924, Steenbock montra que l'irradiation des aliments les rendait antirachitiques.

En 1931, Bourdillon et Askew, ont obtenu la vitamine D<sub>2</sub> cristalline et pure, Windrows en 1936 la vitamine D<sub>3</sub>. Mais il fallut attendre 1963 pour s'apercevoir que la vitamine native était un précurseur qui subissait des transformations chimiques avant de devenir active.

Vitamine D est un terme générique qui désigne l'ensemble des sécostéroïls qui présentent une activité antirachitique.

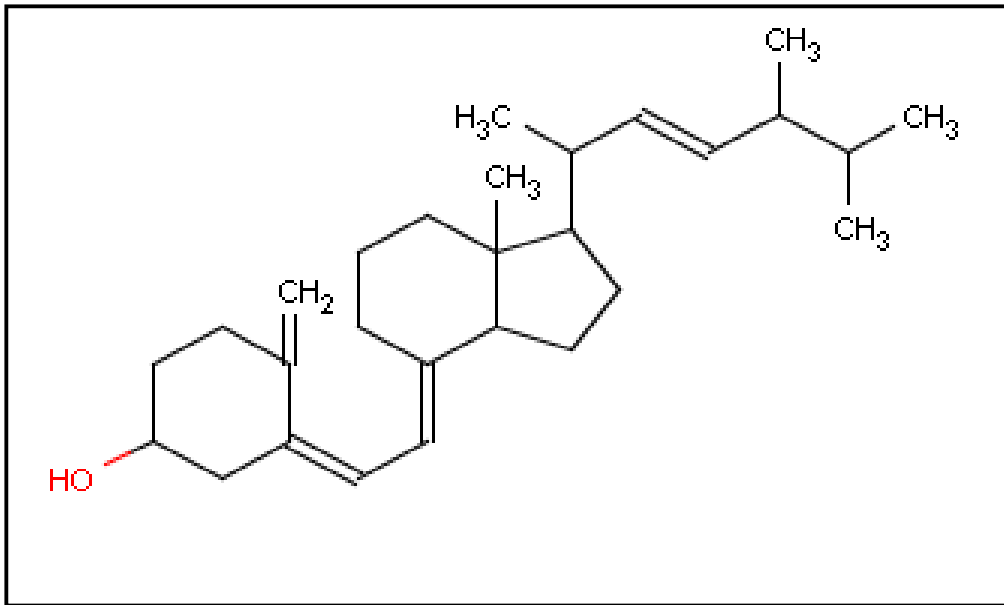
#### **a. Constitution et caractéristiques chimiques (figure. 2)**

Toutes les vitamines ont la même structure primaire, il s'agit des sécostéroïls, avec un système triène à double liaison, une chaîne latérale attachée au carbone 17 et un groupe hydroxyle sur le carbone 3.

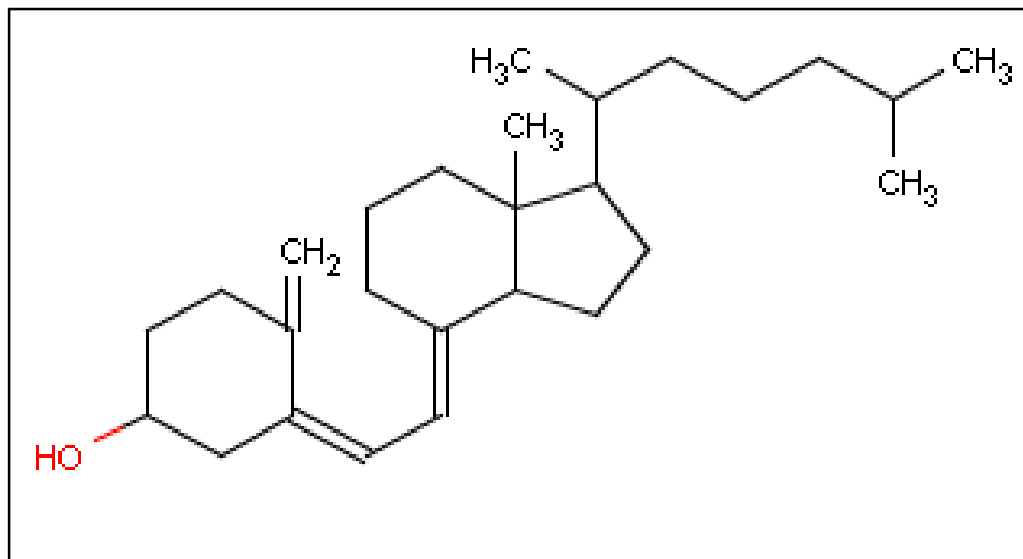
La vitamine D est insoluble dans l'eau, soluble dans les graisses et l'alcool. Elle est dégradée par la lumière, l'oxygène et les acides. Moins thermosensible que la vitamine A, elle est stable jusqu'à 38 °C.

Un microgramme (µg) de vitamine D correspond à 40 unités internationales (UI) et à 2,6 nmol.

La vitamine D<sub>2</sub> (ergocalciférol) ne diffère de la D<sub>3</sub> (cholécalfiérol) que par de petites différences dans la chaîne latérale (un CH<sub>3</sub> et une double liaison supplémentaires entre les carbones 22 et 23) [23].



Vitamine D2 ou ergocalciférol



Vitamine D3 ou cholécalciférol

**Figure 2** : Structure de la vitamine D [22]

**b. Source [2, 20-22, 24, 25]**

Le stock vitaminique dépend de deux sources : synthèse et alimentation.

La vitamine D est normalement, pour plus des deux tiers, fournie à l'organisme par la synthèse cutanée sous l'effet des rayons UV. L'exposition de la peau aux rayons UV induit la conversion du 7-déhydrocholestérol en prévitamine D3, qui s'isomérisse sous l'action de la chaleur en vitamine D3.

Un nombre faible d'aliments contient de la vitamine D3 (tableau IV), mais le lait et les produits laitiers peuvent être enrichis en vitamine D.

Dans l'alimentation, elle est présente sous deux formes, la vitamine D2 ou ergocalciférol produite par les végétaux, et la vitamine D3 ou cholécalciférol d'origine animale.

**Tableau IV** : Principales sources alimentaires de la vitamine D [26]

Aliments	Quantité	Teneur en vitamine D (UI)
Huile de foie de morue	15 ml	1400
Saumon frais sauvage	100 g	600-1000
Saumon d'élevage	100 g	100-250
Sardine, hareng, thon en boîte	100 g	224-332
Champignons chiitake secs	100 g	1600
Bolets/morilles séchés	100 g	130
Margarine	15 ml (1 cuillère à soupe)	65-110
Beurre	100 g	50
Jaune d'œuf	1	40
Yogourt	100 g	89
Fromage à pâte dure	100 g	44
Parmesan	100 g	28

c. Métabolisme [20-22,25]

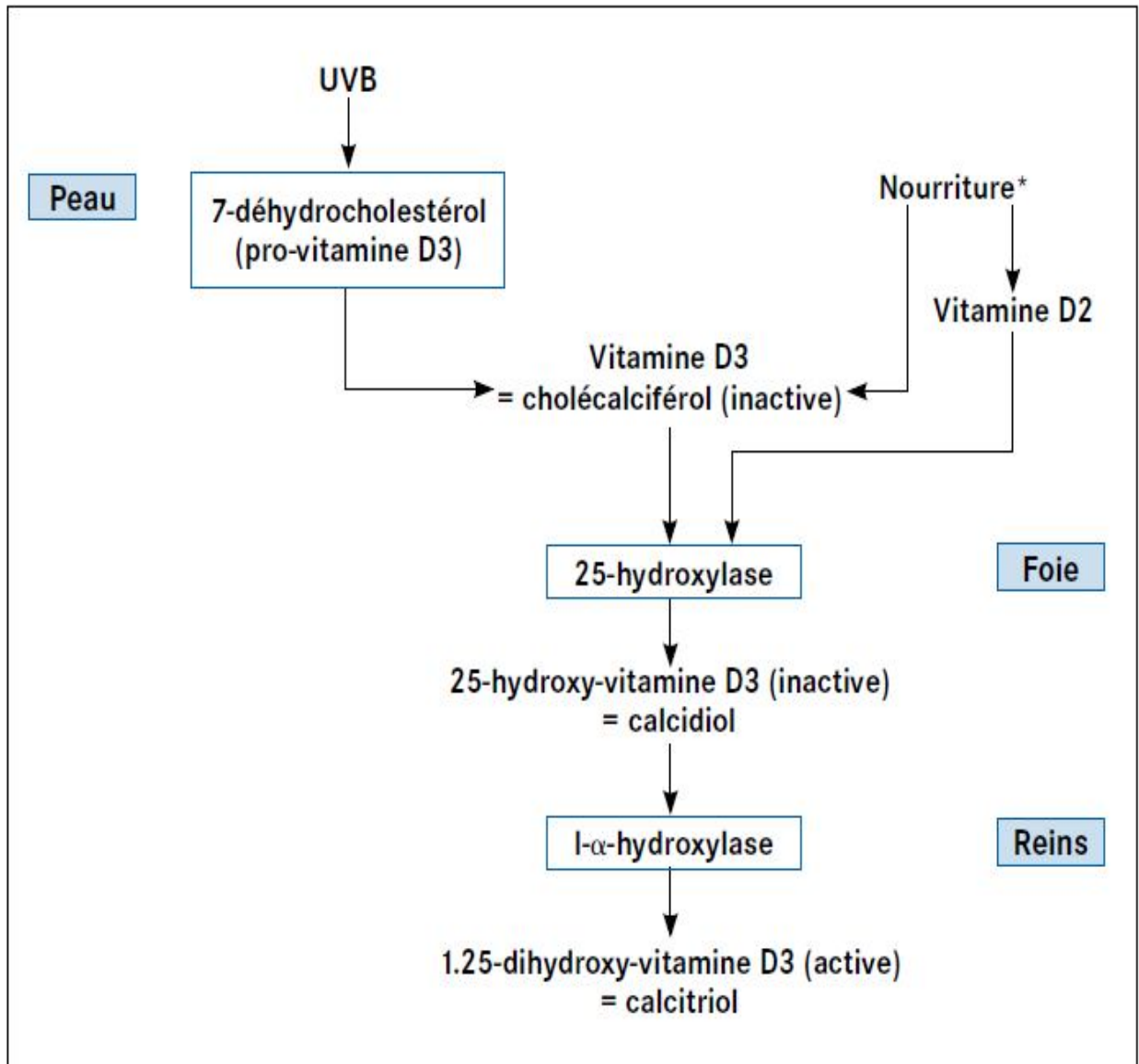


Figure 3 : Métabolisme de la vitamine D [26,27]

Une fois synthétisée ou ingérée, la vitamine D s'accumule dans le foie, où elle subit une première hydroxylation en C25, par une 25 hydroxylase, très active et peu régulée, conduit à la 25-hydroxy-vitamine D [25(OH)D], ou calcidiol (pro-hormone), meilleur témoin circulant du statut vitaminique et des réserves, du fait de sa très forte affinité pour la protéine plasmatique de transport DBP et d'une demi-vie longue (3 semaines).

Outre le foie, le tissu adipeux est un lieu de stockage de la vitamine D, mais la contribution de cette vitamine D adipocytaire à la régulation physiologique reste mal connue. Il semble s'agir plutôt d'une séquestration, l'excès de masse grasse limitant l'efficacité des apports en vitamine D et la lipolyse s'accompagnant au contraire d'une augmentation du calcidiol circulant.

Ce métabolite 25 hydroxylé passe rapidement dans le plasma lié à une protéine transporteuse, aujourd'hui bien connue et qui est une  $\alpha_2$  globuline [28].

L'hydroxylation en C25 est peu contrôlée : les quantités circulantes peuvent ainsi varier fortement en fonction des apports.

Le calcidiol se fixe ensuite dans le parenchyme rénal pour subir une deuxième hydroxylation qui, selon les conditions physiopathologiques, se fera en C1 pour donner la  $1\alpha$ , 25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol.

Tous les facteurs qui favorisent une hydroxylation diminuent l'autre. Le principal facteur de stimulation de la  $1\alpha$ , 25-hydroxylase est la PTH [29] le rétrocontrôle entre les deux facteurs (calcitriol et PTH) a été prouvé.

La diminution du phosphore stimule directement l'action de la 1  $\alpha$ , 25-hydroxylase.

L'effet de l'hypocalcémie, qui est similaire, est médié par élévation du taux de la PTH.

D'autres facteurs, comme la calcitonine, les stéroïdes sexuels et surtout l'insulin-Like growth factor, peuvent intervenir dans la régulation.

L'insulin-Like growth factor jouerait un rôle dans l'augmentation du calcitriol observée pendant l'enfance et durant la grossesse. Le calcitriol est catabolisé par transformation en acide calcitroïque et par conjugaisons.

L'excrétion de la vitamine D et de ses métabolites est essentiellement biliaire, sous forme de dérivés glycuo et sulfoconjugués, l'excrétion urinaire étant minime.

#### **d. Fonctions physiologiques**

La vitamine D n'agit pas directement et doit être transformée, dans le foie puis dans les reins, en sa forme active : 1,25-(OH)<sub>2</sub>D ou calcitriol.

- **Action classique : Métabolisme phosphocalcique [13, 20, 21, 24, 26,30]**

Globalement, l'action du calcitriol s'exerce avant tout sur les entérocytes, les cellules osseuses et les cellules tubulaires rénales distales.

Le calcitriol favorise l'élévation de la calcémie et de la phosphatémie, essentiellement en augmentant l'absorption digestive de calcium et de phosphate, et accessoirement en augmentant leur mobilisation à partir de l'os et en réduisant leur excrétion rénale.

Ce système ne peut fonctionner qu'en présence de PTH et réciproquement.

La vitamine D exerce une action inhibitrice sur la PTH.

A l'inverse, la PTH augmente la production de vitamine D active en stimulant la 1alpha-hydroxylase. Le FGF 23, hormone hyperphosphaturiante, induit une diminution de la synthèse de la 1.25 OH vitamine D3. Enfin, le 1.25 OH vitamine D3 stimule la synthèse du FGF 23 via l'ostéocyte. (Figure 4)

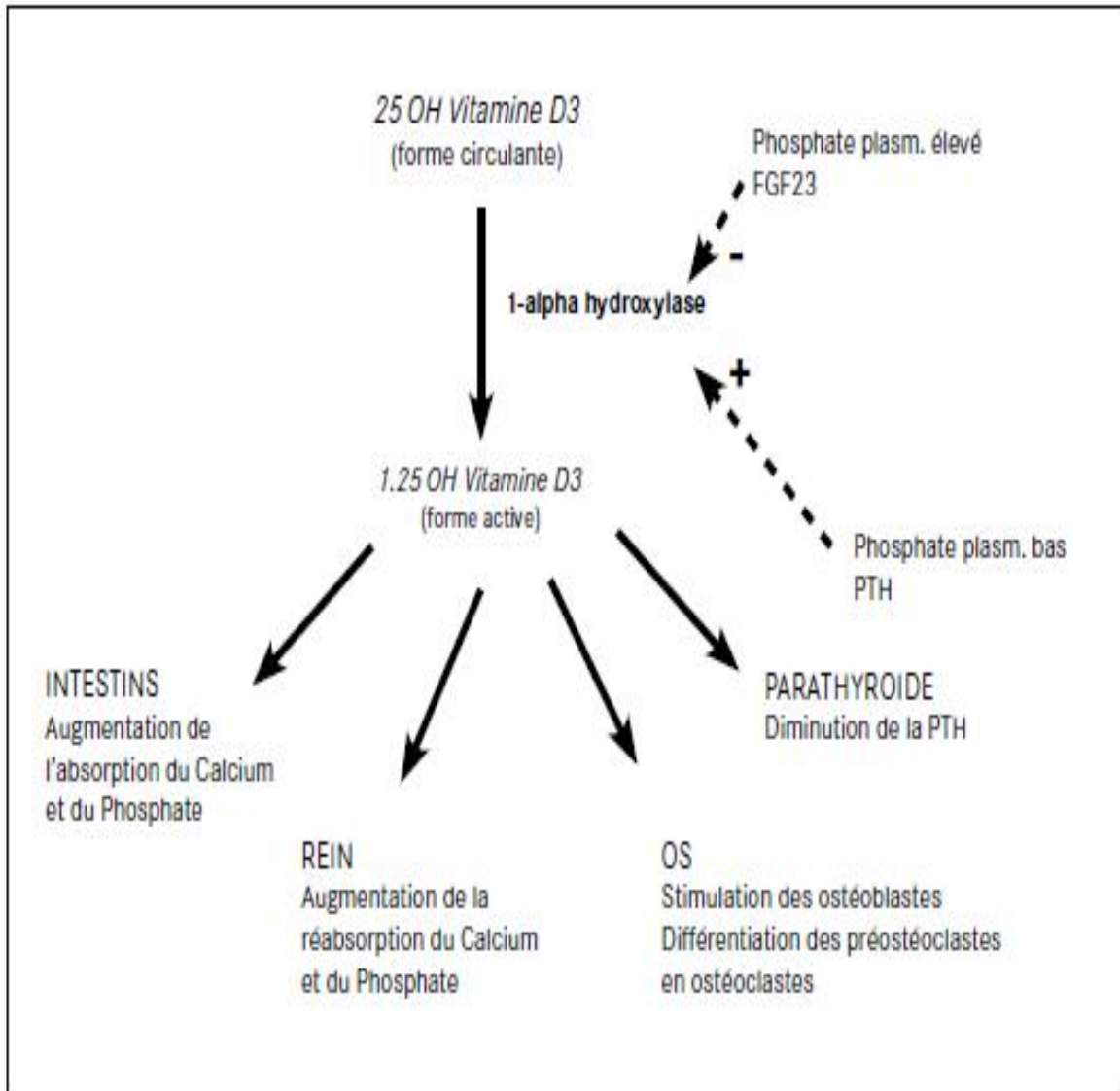


Figure 4 : Action de la vitamine D [26]

➤ **Actions non classiques :**

Au cours des dernières décennies, de nombreuses études ont mis en évidence les effets de la vitamine D sur de nombreuses pathologies. Ceci s'explique en partie par la découverte de la présence de récepteurs à la vitamine D dans la plupart des tissus, et par sa capacité à influencer l'expression de nombreux gènes [31].

Sur le plan infectieux, une étude prospective de 156 patients a montré qu'un déficit en vitamine D chez un nouveau-né sain était associé à un risque plus élevé de bronchiolite à Virus Respiratoire Syncytial [32]. De même, une substitution de vitamine D de 1200UI/jour de décembre à mars permettrait de diminuer les cas de grippe [33].

Dans la tuberculose, une étude in vitro a montré que la vitamine D permettait d'activer les macrophages à synthétiser un peptide antimicrobien, la cathélicidine, impliqué dans la défense contre *Mycobacterium tuberculosis* [34]. In vivo, l'augmentation du taux sanguin de vitamine D à plus de 30 ng/ml (soit 75 nmol/L) chez des patients tuberculeux accélérerait la négativation des expectorations [35].

Un déficit précoce en vitamine D serait associé à un risque augmenté d'asthme [36] et chez les enfants asthmatiques, un déficit en vitamine D serait également un facteur associé à une augmentation de la fréquence des exacerbations [37].

En ce qui concerne le diabète de type 1, une méta-analyse publiée en 2008 a démontré que la supplémentation en vitamine D dans l'enfance offrirait une protection contre le développement du diabète de type 1[38]. De même, une étude de cohorte publiée en 2001 a permis de mettre en évidence une association entre la supplémentation en vitamine D et la réduction du risque de diabète de type 1[39].

Quant au lien entre la vitamine D et l'autoimmunité, la prise de vitamine D semble inversement associée au risque de survenue de polyarthrite rhumatoïde et à l'importance de l'activité de la maladie [40-42]. Plusieurs méta-analyses décrivent également une relation inverse entre les taux de vitamine D et les risques de cancer du côlon et du sein [31, 43].

Un taux sanguin bas de vitamine D est, également, associé à une augmentation du risque d'anémie chez l'enfant, selon une étude menée par des chercheurs du Johns Hopkins Children's Center et publiée dans « Journal of Pediatrics » (Janvier 2014).

Meredith Atkinson et coll. indiquent que c'est « *la première étude à explorer de manière extensive un lien entre ces deux états* ». Et que ces résultats ne sont pas une « *preuve de cause à effet, mais plutôt la preuve d'une interaction complexe entre un taux bas de vitamine D et l'hémoglobine* ».

Le pic du risque d'anémie est observé pour un état de carence avec un taux de vitamine D inférieur à 30 ng/ml [44].

Enfin, le déficit en vitamine D serait associé à une augmentation des risques cardiovasculaires et des artériopathies périphériques [45-47].

De manière pragmatique, l'action pléiotrope de la vitamine D reste à préciser et, pour l'instant, la plupart des experts concluent, que les données sont encore insuffisantes pour établir des recommandations en ce qui concerne les besoins en vitamine D ayant un impact sur les pathologies autres que musculosquelettiques [31].

### III-3 Vitamine E

En 1922, Evans et Bishop découvrent dans les feuilles vertes et le germe de blé un facteur liposoluble, indispensable pour la reproduction du rat. Quelques années plus tard la substance est nommée vitamine E, puis tocophérol (du grec «tokos » : descendance et « pherein » : porter). Depuis, cette vitamine garde l'image d'un facteur favorisant la fécondité et améliorant la virilité. Elle n'a été reconnue comme micronutriment essentiel et à action beaucoup plus large en nutrition humaine qu'assez tardivement. [48]

#### a. Constitution et caractéristiques chimiques [49-50]

La vitamine E existe sous huit formes naturelles, quatre tocophérols et quatre tocotriénols (figure 5) :

- 
- |                        |                         |
|------------------------|-------------------------|
| • $\alpha$ -tocophérol | • $\alpha$ -tocotriénol |
| • $\beta$ -tocophérol  | • $\beta$ -tocotriénol  |
| • $\gamma$ -tocophérol | • $\gamma$ -tocotriénol |
| • $\delta$ -tocophérol | • $\delta$ -tocotriénol |
-

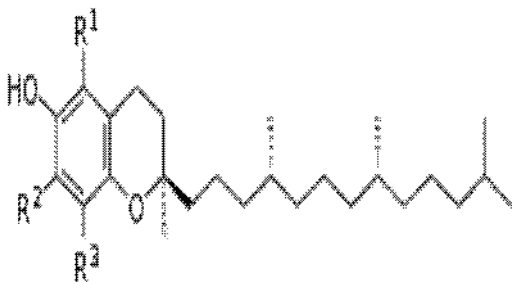
Les tocophérols sont constitués d'un noyau chromanol et d'une chaîne latérale saturée à 16 atomes de carbone. Les tocotriénols diffèrent des tocophérols par la présence de trois doubles liaisons sur cette chaîne latérale.

La différence entre les formes alpha, bêta, gamma et delta réside dans le nombre et la position des groupements méthyle sur le noyau chromanol.

La forme la plus active est l' $\alpha$ -tocophérol que l'on rencontre le plus fréquemment dans la nature. Les  $\beta$  et  $\gamma$  tocophérols ont une activité vitaminique réduite (respectivement 40 et 15 % environ de l'activité de la forme  $\alpha$ , alors que le  $\delta$  est pratiquement inactif. Les tocotriénols se distinguent des tocophérols par la présence de trois doubles liaisons sur la chaîne latérale en position 3', 7' et 11'.

La nomenclature des tocophérols et tocotriénols a longtemps été le sujet d'une grande controverse et a souvent prêté à confusion. La commission sur la nomenclature biochimique (International Union of Pure and Applied Chemistry and International Union of Biochemistry and Molecular Biology Joint Commission on Biochemical Nomenclature, 1982) a finalement préconisé l'utilisation du terme «vitamine E » pour tous les dérivés tocophérols et tocotriénols démontrant qualitativement une activité biologique d' $\alpha$ -tocophérol. Comme cette activité est présente pour les 8 molécules, celles-ci sont donc chacune des « vitamines E ». Les termes «tocophérol» et «tocotriénol» désignent donc, quant à eux, des entités chimiques bien définies.

▪ Structure et dénomination des quatre tocophérols :

Substituants des tocophérols	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Nom
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	α-tocophérol
	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	β-tocophérol
	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	γ-tocophérol
	H	H	CH <sub>3</sub>	δ-tocophérol

▪ Structure et dénomination des quatre tocotriénols :

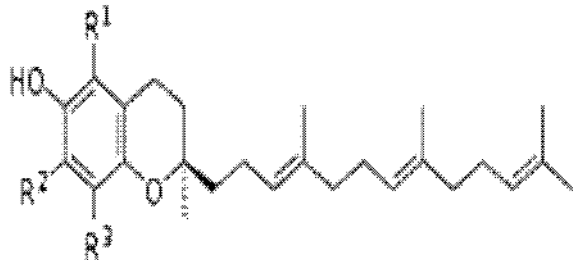
Substituants des tocotriénols	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Nom
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	α-tocotriénol
	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	β-tocotriénol
	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	γ-tocotriénol
	H	H	CH <sub>3</sub>	δ-tocotriénol

Figure 5 : Structures des tocophérols et tocotriénols [48, 51,52]

Les tocophérols se présentent à température ambiante sous forme de liquides visqueux, huileux, jaune pâle, pratiquement insolubles dans l'eau, mais très solubles dans les solvants des graisses : huiles, acétone, alcool, chloroforme, benzène...

Ils sont stables à la chaleur en l'absence d'oxygène, mais s'oxydent à l'air libre. En présence de fer ou de cuivre, en milieu alcalin, à la lumière ou à la chaleur, la dégradation s'accélère.

### **b. Sources alimentaires [49]**

La nature et la répartition des tocophérols/tocotriénols au sein des aliments font l'objet d'une littérature abondante, jalonnée de contradictions entre les différents auteurs. Ceci est principalement dû, d'une part à l'évolution des méthodes de dosage et d'autre part à la variabilité des teneurs dans les échantillons.

Les sources alimentaires de vitamine E sont soit d'origine végétale, soit d'origine animale (Artur et al. 1994; Bonvehi et al. 2000) :

- les produits d'origine végétale constituent la source majeure de vitamine E, les éléments les plus riches étant les céréales et les huiles;

- les céréales contiennent généralement les 4 formes de tocophérol et très souvent aussi des tocotriénols. Les teneurs en tocophérols et tocotriénols de quelques céréales, ainsi que celles de la fève de soja sont présentées dans le (tableau V). Il apparaît que la concentration en  $\alpha$ -tocophérol est relativement faible par rapport à celle en tocotriénols.

- Les huiles végétales constituent la meilleure source de tocophérols/tocotriénols. A titre d'exemple, les teneurs varient de 10 à 1000mg/kg dans l'huile de maïs (tableau VI). Dans les huiles végétales, les formes de vitamine E les plus fréquemment rencontrées à ce niveau sont l' $\alpha$ -tocophérol et le  $\gamma$ -tocophérol.
- les fruits et légumes sont également des sources de vitamine E, mais dans une moindre mesure :
- Les fruits contiennent des quantités faibles, à l'exception des mûres (4,3mg/100g). Les pommes et les poires renferment plus de vitamine E dans la peau que dans la chair ;
- Dans les légumes, le taux de vitamine E dépend de la partie de la plante, il est élevé dans les feuilles et surtout dans les feuilles vertes à maturité.
- au niveau des produits d'origine animale, il faut signaler que la vitamine E est présente essentiellement sous forme d' $\alpha$ -tocophérol mais en quantité assez restreinte dans les tissus animaux (muscles et organes).

Dans le lait de vache, la forme  $\alpha$ -tocophérol est largement prédominante.

La richesse en vitamine E du lait et des produits qui en dérivent dépend de l'alimentation des vaches.

**Tableau V** : Teneurs en tocophérols et tocotriénols de produits d'origine végétale\*, en mg/kg, d'après Surai, 2002[49]

Aliment	Tocophérols			Tocotriénols	
	$\alpha$ -tocophérol	$\beta$ - et $\gamma$ -tocophérol	$\delta$ -tocophérol	$\alpha$ -tocotriénol	$\beta$ - et $\gamma$ -tocotriénol
Blé	9.0	7.7	0.3	4.2	41.9
Orge	5.7	3.9	0.3	19.5	16.9
Maïs	13.7	46.1	-	-	-
Avoine	3.4	1.8	0.4	8.1	1.9
Fève de soja	4.1	19.5	4.7	0.3	0.8
Huile de maïs	488.1	1015.8	31.0	14.0	17.1

\* Teneurs déterminées par chromatographie liquide de haute performance en phase inversée avec détecteur de fluorescence après une extraction par solvant précédée d'une phase de saponification

**Tableau VI :** Teneurs en tocophérols et tocotriénols dans des huiles ou corps gras\*,  
d'après Bonvehi et collaborateurs (2000) [49]

Aliment	Tocophérols (µg/ml)			Tocotriénols (µg/ml)		
	α	γ	δ	α	γ	δ
Huile de palme	198	-	11	210	408	87
Huile de tournesol	765	-	-	-	-	-
Beurre de cacao	14	225	37	9	-	-
Huile de noix	12	517	61	-	-	-
Huile de noix de coco	3	-	13	8	32	-
Huile de noisette	425	68	17	-	-	-
Huile de maïs	263	1365	88	-	-	-

\* Teneurs déterminées par chromatographie liquide en phase inversée avec détecteur de fluorescence après une extraction directe par solvant sans saponification

### **c. Métabolisme [48,53-55]**

Comme les autres vitamines liposolubles, les tocophérols sont absorbés au niveau de l'intestin grêle (environ 20 à 40 % des apports alimentaires). Le taux d'absorption est conditionné par la présence de sels biliaires et de lipase pancréatique, mais aussi par la teneur en lipides de la ration alimentaire. Après hydrolyse des esters, les composés traversent les cellules épithéliales de la bordure en brosse sous forme de micelles complexes, puis gagnent la voie lymphatique jusqu'à la circulation générale, véhiculés par les chylomicrons et les VLDL. Dans le plasma, l' $\alpha$ -tocophérol est lié aux différentes lipoprotéines, notamment aux LDL (40 à 60 %) et aux HDL (environ 35 %). Sa teneur est corrélée à celle des lipides totaux et du cholestérol. Les autres tocophérols sont retrouvés dans le plasma, mais en quantité moindre (3 à 9 % pour la forme  $\beta$ , 5 à 18 % pour la forme  $\gamma$ ).

La vitamine E est aussi transportée par les érythrocytes : on en retrouve des taux élevés dans les membranes des globules rouges (20 % environ de la teneur plasmatique). Les tocophérols sont ensuite distribués dans les tissus, principalement le tissu adipeux, les surrénales (qui en sont particulièrement riches), l'hypophyse, les testicules et les plaquettes, au niveau des fractions cellulaires structurées (mitochondries, microsomes, noyau, membranes).

Le tissu adipeux, le foie et les muscles représentent les lieux de stockage principaux, avec un taux faible de renouvellement. L'élimination se fait principalement par la bile et les fèces (80 % environ), sous forme libre mais aussi sous forme oxydée (acide tocophéronique, tocophéronolactone, tocophérylquinone). Une fraction très faible s'élimine sous forme de glucuronoconjugués dans l'urine.

**d. Fonctions biologiques [48, 54, 56-58]**

➤ **Effet antioxydant au niveau des membranes**

La vitamine E est le principal antioxydant de la membrane cellulaire. L'oxydation est un processus nécessaire à l'assimilation de la nourriture, au fonctionnement des organes et du système immunitaire. Mais quand elle est effrénée elle crée plus de dommages que de bénéfices : c'est là qu'intervient les mécanismes de défense antioxydants. La vitamine E bloque la production de radicaux libres, elle protège les acides gras insaturés de la membrane des cellules.

Un radical libre est un atome ou une molécule possédant un électron (e-) célibataire sur son orbitale externe symbolisé par un point.

Il en résulte une instabilité et une réactivité avec les atomes ou molécules voisines pour appairer cet électron libre, ils peuvent former des liaisons covalentes avec les macromolécules de l'organisme et entraîner des réactions en chaînes.[59]

Ces espèces radicalaires (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyle, oxygène singulet, dérivés oxygénés des acides gras...) responsables des phénomènes de peroxydation lipidique sont impliqués dans certains processus pathologiques tels que : affections cardiovasculaires, cataracte, arthrite, hémorragie intravasculaire, lésions précancéreuses, vieillissement... Mobile et située dans la phase lipidique de la membrane, la vitamine E est un des facteurs de contrôle de ces processus auto-oxydatifs de peroxydation des acides gras insaturés. Elle agirait en collaboration étroite avec les autres systèmes de neutralisation de radicaux libres : pyridines dinucléotides réduits, acides aminés soufrés, céruléoplasmine, transferrine, superoxyde dismutase, glutathion réductase, catalase, vitamine C (régénérant l' $\alpha$ -tocophérol à partir du radical  $\alpha$ -tocophéroxyl) acide urique...

➤ **Autres fonctions**

Par leurs propriétés physiques particulières, les tocophérols stabilisent les structures lipidiques membranaires et contribuent notamment à la fluidité et à l'élasticité des hématies. En cas de déficit en vitamine E ces cellules sont plus rigides, plus fragiles et sujettes à l'hémolyse.

Les dérivés de la vitamine E interviennent dans le métabolisme de l'acide arachidonique et des prostaglandines et jouent aussi un rôle dans l'agrégation plaquettaire.

Leur présence est nécessaire au fonctionnement mitochondrial (transport des électrons), à la synthèse de l'hème, au métabolisme du fer et au métabolisme des cellules nerveuses.

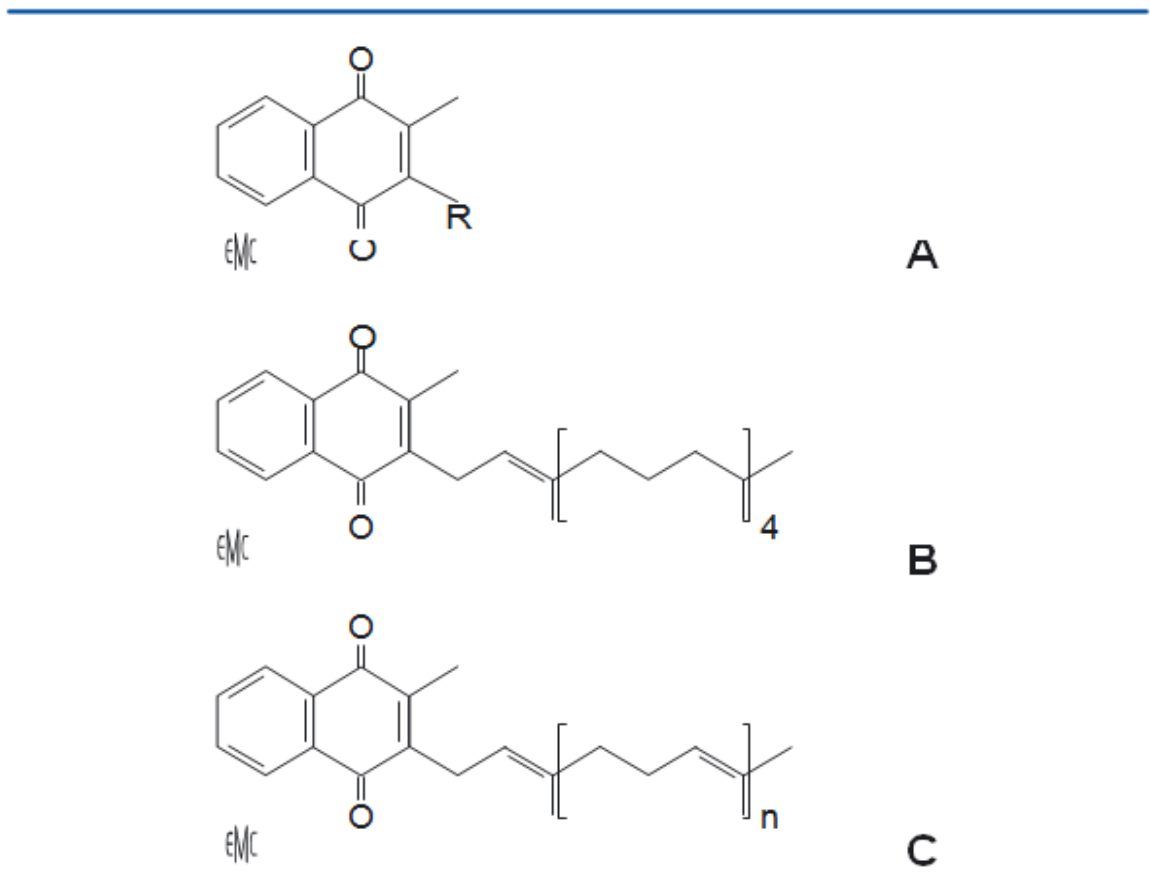
### III-4 Vitamine K

#### a. Structure et propriétés chimiques [2, 3,60-62]

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

- La phylloquinone (ou phytoménadione, ou vitamine K<sub>1</sub>), d'origine végétale, dont la chaîne latérale (phytyl) comporte 20 carbones et une double liaison ;
- Les ménaquinones (ou vitamine K<sub>2</sub>), dont la chaîne latérale est polyinsaturée et dont il existe plusieurs formes, en fonction du nombre « *n* » de groupements isoprènes sur cette chaîne. Elles sont synthétisées par les bactéries intestinales ;
- La ménadione (ou vitamine K<sub>3</sub>), forme de synthèse, sans chaîne latérale, biologiquement active, mais qui n'est plus utilisée comme vitamine en raison de sa toxicité chez le prématuré (anémie hémolytique et ictère nucléaire). (figure 6)

Les propriétés physicochimiques des différentes formes de la vitamine K découlent essentiellement du noyau naphtoquinone. Les chaînes latérales interviennent dans la solubilité de la molécule. La vitamine K<sub>1</sub> est insoluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol et soluble dans l'éthanol. Thermostable, elle est cependant photosensible. La vitamine K<sub>2</sub> est soluble dans les mêmes solvants que la vitamine K<sub>1</sub>, mais sa solubilité est moindre.



**Figure 6. [10,62]** Structure de la vitamine K3 (ménadione, R= H) (A),  
De la vitamine K1 (phytoménadione) (B)  
Et de la vitamine K2 (ménaquinones) (C).

**b. Sources [2,10 ,62]**

L'apport en vitamine K chez l'homme est soit exogène, d'origine directement alimentaire, soit endogène, par absorption intestinale des ménaquinones produites par la flore microbienne.

Les sources principales de vitamine K<sub>1</sub> sont les végétaux verts, certains légumes et certaines huiles végétales (Tableau VII). Les ménaquinones sont présentes principalement dans le foie des animaux et certains aliments fermentés tels que les fromages.

**Tableau VII** : Richesse des aliments en vitamine K [10].

<b>Aliment</b>	<b>Teneur (µg/100g)</b>
Choucroute	1 540
Chou de Bruxelles	570
Épinard	350
Chou-fleur	300
Laitue	200
Farine de soja	200
Brocoli	130
Beurre	60
Œuf de poule	45
Viande de porc	18
Lait de vache	4
Lait de femme	3

**c. Métabolisme [2, 3,10, 60, 61, 63,64]**

La vitamine K est absorbée dans le grêle proximal, selon le même processus que les lipides. Incorporée aux chylomicrons et captée par le foie elle est ensuite transportée par les LDL pour être distribuée aux tissus. Les aliments contiennent très peu de ménaquinones à l'exception des foies d'animaux et de certains aliments fermentés. La contribution des ménaquinones, synthétisées au niveau colique, est discutée.

Bien que son absorption colique soit probablement très faible et que la vitamine K circulante soit très majoritairement de la K<sub>1</sub>, 90 % des réserves hépatiques sont de la vitamine K<sub>2</sub>.

Les réserves tissulaires sont faibles (50 à 100 µg), à peine suffisantes pour une semaine. Le transfert transplacentaire de la vitamine K est très limité, le taux de phyloquinone dans le sang du cordon très faible, 40 fois inférieur à celui du sang maternel, les teneurs hépatiques très basses, au cinquième des valeurs adultes. Les raisons pour lesquelles ces taux sont aussi faibles restent mal comprises. Les ménaquinones n'apparaissent pas avant 2-3 mois dans le foie du nourrisson

Le foie joue un rôle exclusif dans les biotransformations aboutissant à l'élimination de la vitamine K, que ce soit lors de la dégradation oxydante de la chaîne latérale ou de l'élimination par la voie biliaire

#### **d. Rôles physiologiques [2, 62,65-67]**

La fonction principale de la vitamine K est d'être un cosubstrat de la  $\gamma$  - carboxylation des protéines vitamine K-dépendantes, étape de maturation post-traductionnelle indispensable à leur activité. La carboxylation en  $\square$  des résidus Glu en Gla se fait sous l'action d'une  $\gamma$ -glutamyl-carboxylase, au niveau du réticulum endoplasmique.

Durant ce processus elle est transformée en vitamine K-époxyde qui sera ensuite recyclée par la vitamine K-époxyde-réductase

Les protéines vitamine K-dépendantes actuellement connues sont :

- des protéines du système de la coagulation, facteurs procoagulants (II, VII, IX et X) ou inhibiteurs (protéines C, S), la protéine Z ;
- des protéines du métabolisme osseux (ostéocalcine, protéine Gla de la matrice) ;
- la protéine Gas 6 impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire ;
- deux protéines Gla riches en proline, PRGP1 et PRGP2, et deux protéines transmembranaires, TMG3 et TMG4, très ubiquitaires.

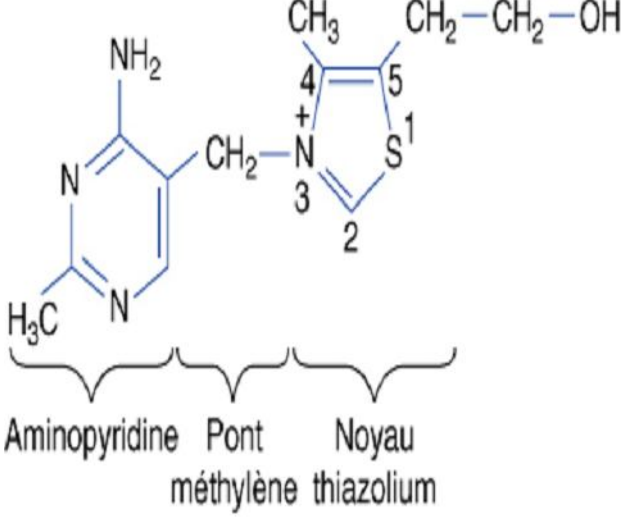
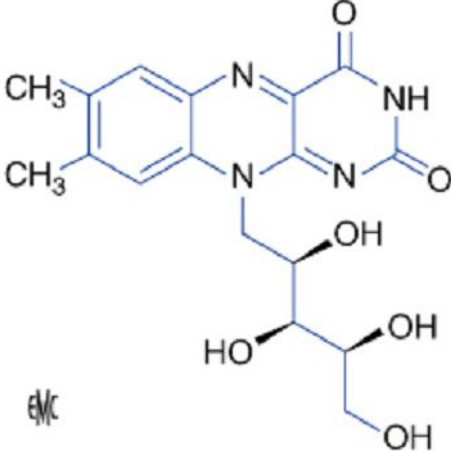
Cependant, le rôle de ces protéines n'est pas toujours défini.

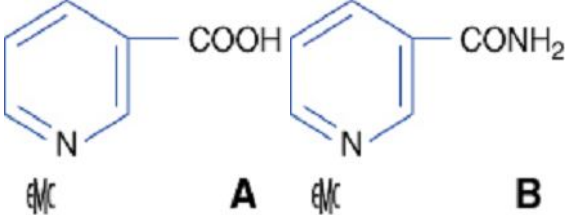
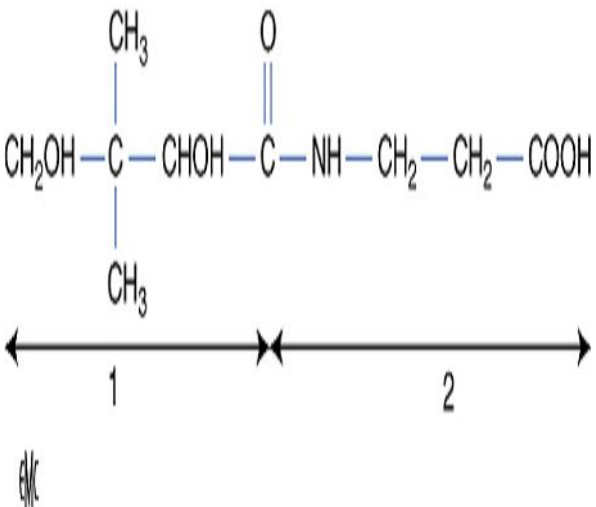
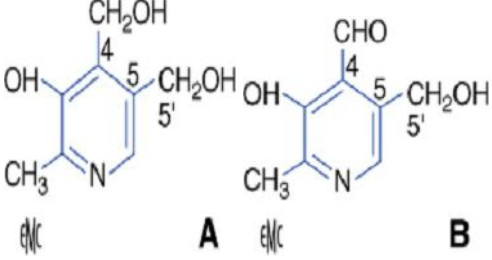
Ainsi, en dehors de son rôle classique dans la cascade de la coagulation, la vitamine K pourrait avoir d'autres fonctions, qui restent à préciser.

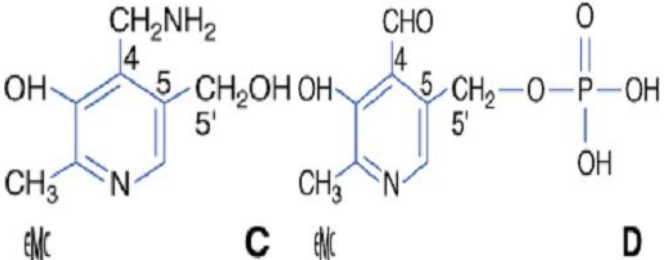
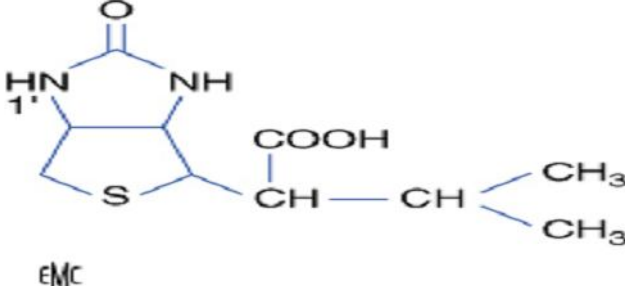
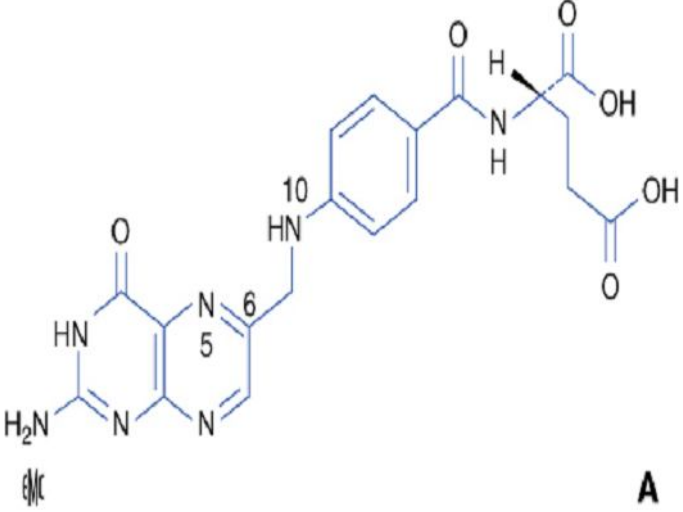
## IV LES VITAMINES HYDROSOLUBLES

### IV-1 Vitamines du groupe B

#### a. Constitution chimiques

Vitamines	structures
<p><b><u>Vitamine B1 : [68-70]</u></b></p> <p>Elle est constituée de deux cycles, pyrimidine et thiazole, unis par un pont méthylène. Pour être active, elle doit être phosphorylée en TPP et en triphosphate de thiamine</p>	 <p>Figure 6 : Structure chimique de la thiamine [68-70]</p>
<p><b><u>Vitamine B2 [70,71]</u></b></p> <p>La vitamine B2 est formée de l'association d'un sucre pentacarboné, le ribose, à une structure flavinique, d'où son nom riboflavine. ses deux dérivés biologiquement actifs sont FMN et la FAD</p>	 <p>Figure 7 : Structure chimique de la riboflavine [70,71]</p>

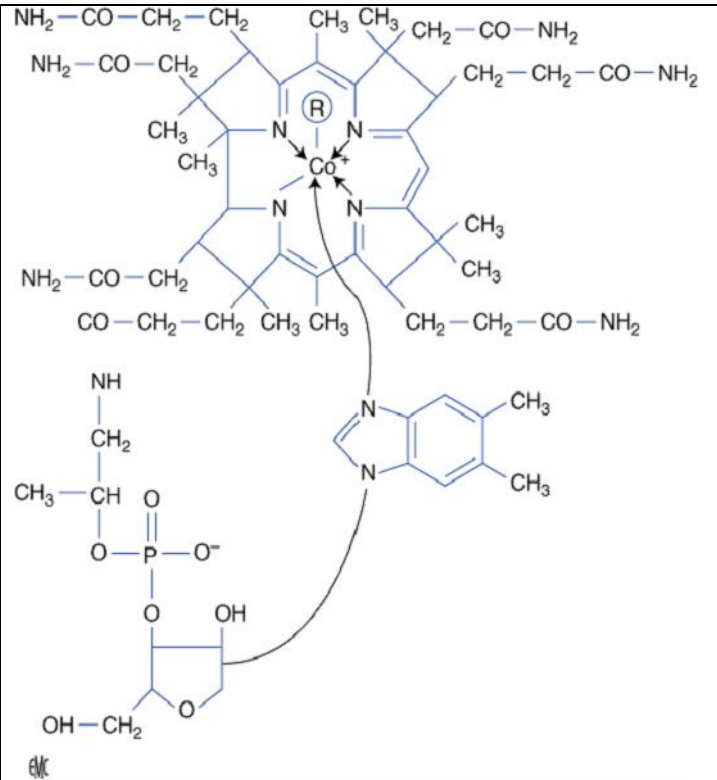
<p><b>Vitamine B3 [70,72]</b></p> <p>Nicotinamide et acide nicotinique sont les deux formes chimiques du couple que constitue la vitamine PP.</p> <p>Le nicotinamide est le précurseur de deux dérivés importants : NAD et le NADP.</p>	 <p><b>Figure 8</b> : Structure chimique de l'acide nicotinique et de ses dérivés [70,72].</p> <p>A. Acide nicotinique.</p> <p>B. Nicotinamide.</p>
<p><b>Vitamine B5 [70,73]</b></p> <p>L'acide pantothénique, est une molécule linéaire formée d'acide pantoïque et de β-alanine. Le panthénol, dérivé alcool, joue le rôle de provitamine B5 en se transformant en acide pantothénique dans l'organisme.</p>	 <p><b>Figure 9</b> : Structure chimique de l'acide pantothénique.</p> <p>1. Acide pantoïque ;</p> <p>2. bêta-alanine. [70,73]</p>
<p><b>Vitamine B6 [70,74]</b></p> <p>La vitamine B6 est un dérivé de la pyridine. Sous ce terme sont regroupées trois substances voisines qui diffèrent par le groupement situé en position 4 et qui ont une activité vitaminique identique. Ce groupement peut être une fonction alcool (pyridoxol ou pyridoxine), aldéhyde (pyridoxal) ou amine (pyridoxamine). Ces trois vitamères peuvent être phosphorylés et la forme active est le PLP.</p>	

	 <p><b>Figure 10</b> : Structure chimique des différents vitamères B6 [70,74].  A. Pyridoxine.  B. Pyridoxal.  C. Pyridoxamine.  D. Phosphate de pyridoxal.</p>
<p><b>Vitamine B8 [70,75]</b></p> <p>La biotine est formée de la fusion de deux cycles : un cycle imidazoline et un cycle tétrahydrothiophène sur lesquels est branchée une chaîne d'acides valériques déterminant des formes alpha et bêta.</p>	 <p><b>Figure 11</b> : Structure chimique de la biotine [70,75]</p>
<p><b>Vitamine B9 [76,77]</b></p> <p>L'acide folique est un terme général regroupant l'acide folique et ses dérivés réduits qui sont en fait les formes physiologiquement actives. Ces dérivés ont tous la même structure primaire : un noyau ptéridine lié à un acide para-aminobenzoïque et un résidu d'acide glutamique.</p>	 <p><b>Figure 12</b> : Structure chimique de l'acide folique [76,77]</p>

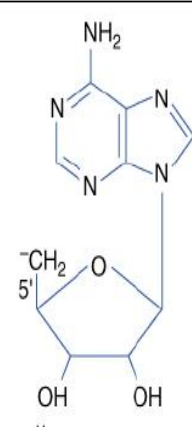
**Vitamine B12 [76,78]**

La vitamine B12 est une macromolécule comportant un noyau corrine presque plan, formé de 4 molécules de pyrrole, au centre duquel se trouve un atome de cobalt, et d'une structure benzimidazole-ribose-acide phosphorique lié à ce noyau.

L'ion cobalt peut fixer divers substituants.



etc

R	=	CN	Cyanocobalamine
R	=	CH	Hydroxycobalamine
R	=	CH <sub>3</sub>	Méthylcobalamine
R	=	 5'-désoxyadénosine	Adénosylcobalamine

**Figure 13 :** Structure chimique des cobalamines. [76,78]

**b. Sources [70, 76]****➤ Vitamine B1**

Bien que la vitamine B1 soit présente dans de nombreux produits animaux ou végétaux, seuls quelques aliments ont une teneur élevée en cette vitamine (supérieure à 0,5 mg/100 g). Les céréales sont des sources appréciables en cette vitamine. On oppose classiquement la pauvreté de l'endosperme du grain à la richesse des fractions périphériques. La thiamine est facilement détruite par la chaleur. (Tableau VIII)

**Tableau VIII.** Teneur de quelques aliments en thiamine (mg/100 g) [79].

Aliment	Teneur	Aliment	Teneur
Levure alimentaire	10	Foie de veau cuit	0,21
Germe de blé	2	Farine blanche	0,10
Tournesol, graine	1,9	Riz complet cuit	0,10
Jambon cuit	0,90	Bœuf, faux-filet grillé	0,09
Levure de boulanger	0,76	Pain, baguette	0,09
Porc, côtelette grillée	0,59	Pomme de terre, purée	0,09
Muesli	0,55	Œuf dur	0,07
Blé entier	0,41	Haricots verts cuits	0,06
Noix	0,40	Lait demi-écrémé UHT	0,05
Farine de blé complet	0,40	Fromage camembert 45 % MG	0,05
Pain complet	0,30	Riz blanc cuit	0,02
Petits pois cuits	0,25	Pâtes alimentaires cuites	0,02

UHT : *ultra-high temperature* ; MG : matière grasse.

### ➤ Vitamine B2

Les principales sources alimentaires de riboflavine sont le lait et les produits laitiers. Les céréales, les viandes et le poisson sont aussi de bonnes sources de riboflavine, de même que certains fruits et légumes. La riboflavine est très sensible à la lumière et sa destruction peut atteindre 85 % après exposition à la lumière pendant deux heures. (Tableau IX)

**Tableau IX** : Teneur de quelques aliments en riboflavine (mg/100 g) [80]

Aliment	Teneur	Aliment	Teneur
Levure alimentaire	4,4	Noix	0,14
Foie de veau cuit	3,1	Pain complet	0,14
Rognon cuit	2,2	Farine de blé complet	0,13
Levure de boulanger	1,9	Petits pois cuits	0,11
Germe de blé	0,60	Blé entier	0,11
Fromage camembert 45 % MG	0,60	Haricots verts cuits	0,07
Muesli	0,48	Farine blanche	0,05
Œuf dur	0,35	Pain, baguette	0,05
Bœuf, faux-filet grillé	0,30	Pomme de terre, purée	0,04
Porc, côtelette grillée	0,24	Betterave rouge	0,03
Tournesol, graine	0,20	Riz complet cuit	0,02
Jambon cuit	0,20	Riz blanc cuit	0,01
Lait demi-écrémé UHT	0,17	Pâtes alimentaires cuites	0,01

UHT : *ultra-high temperature* ; MG : matière grasse.

➤ **Vitamine B3 (tableau X)**

La vitamine PP est présente sous forme d'acide nicotinique dans les produits végétaux et sous forme de NAD et NADP dans les produits animaux. La teneur en niacine des aliments indiquée dans les tables de composition des aliments ne représente que la teneur en niacine préformée existant sous forme d'acide nicotinique et de nicotinamide, à l'exclusion de la niacine pouvant être synthétisée à partir du tryptophane présent dans les aliments (chez l'homme, 60 mg de tryptophane produisent, entre autres, 1 mg de nicotinamide).

**Tableau X :** Teneur de quelques aliments en niacine (mg/100 g) [80]

<b>Aliment</b>	<b>Teneur</b>	<b>Aliment</b>	<b>Teneur</b>
Levure alimentaire	40	Pain complet	3,4
Levure de boulanger	16	Petits pois cuits	2,0
Thon à l'huile, en conserve	14	Riz complet cuit	1,3
Foie de veau cuit	13,7	Fromage camembert 45 % MG	1,1
Rognon cuit	7	Noix	1,1
Maquereau cuit au four	7	Pain, baguette	1,0
Agneau, gigot rôti	6	Pomme de terre, purée	0,70
Jambon cuit	6	Haricots verts cuits	0,60
Germe de blé	5,7	Farine blanche	0,60
Porc, côtelette grillée	5,7	Pâtes alimentaires cuites	0,60
Farine de blé complet	5,5	Riz blanc cuit	0,40
Blé entier	4,7	Betterave rouge	0,30
Bœuf, faux-filet grillé	4,5	Lait demi-écrémé UHT	0,10
Tournesol, graine	4,5	Œuf dur	0,07
Muesli	4,1		

UHT : *ultra-high temperature* ; MG : matière grasse.

### ➤ Vitamine B5

Naturellement, l'acide pantothénique n'existe que rarement à l'état libre ; il a cependant une vaste distribution car il entre dans la composition du CoA. De ce fait, il est présent dans le foie, les reins, les muscles et le jaune d'œuf. Il est aussi présent dans les levures, les céréales et les légumineuses. (Tableau XI)

**Tableau XI** : Teneur de quelques aliments en acide pantothénique (mg/100 g) [80]

Aliment	Teneur	Aliment	Teneur
Levure alimentaire	12	Jambon cuit	0,47
Foie de veau cuit	6,2	Pomme de terre, purée	0,42
Agneau, gigot rôti	6	Lait demi-écrémé UHT	0,37
Jaune d'œuf	4,4	Bœuf, faux-filet grillé	0,35
Levure de boulanger	3,5	Riz complet cuit	0,34
Rognon cuit	3,2	Thon à l'huile, en conserve	0,33
Tournesol, graine	3	Riz blanc cuit	0,31
Germe de blé	1,8	Pain complet	0,30
Noix	1,4	Pain, baguette	0,30
Œuf dur	1,4	Farine blanche	0,30
Farine de blé complet	1,0	Betterave rouge	0,21
Muesli	1,0	Petits pois cuits	0,13
Maquereau cuit au four	0,90	Haricots verts cuits	0,07
Blé entier	0,85	Pâtes alimentaires cuites	Traces
Porc, côtelette, grillé	0,80		
Fromage camembert 45 % MG	0,80		

UHT : *ultra-high temperature* ; MG : matière grasse.

### ➤ Vitamine B6

La vitamine B6 est présente dans de nombreux aliments. Elle se trouve en concentration élevée dans la levure alimentaire et le germe de blé. L'apport de vitamine B6 est assuré principalement par les viandes, les légumes verts, les pommes de terre et les produits céréaliers. (Tableau XII)

**Tableau XII** : Teneur de quelques aliments en vitamine B6 (mg/100 g) [80]

Aliment	Teneur	Aliment	Teneur
Levure alimentaire	4,2	Porc, côtelette grillée	0,31
Germe de blé	2,2	Fromage camembert 45 % MG	0,25
Muesli	0,98	Pomme de terre, purée	0,23
Levure de boulanger	0,93	Pain complet	0,21
Tournesol, graine	0,77	Farine blanche	0,20
Foie de veau cuit	0,71	Riz complet cuit	0,15
Noix	0,67	Agneau, gigot rôti	0,15
Dinde, escalope, viande sautée	0,54	Œuf dur	0,12
Thon à l'huile, en conserves	0,52	Pain, baguette	0,12
Maquereau, cuit au four	0,50	Petits pois cuits	0,09
Jambon cuit	0,40	Haricots verts cuits	0,06
Bœuf, faux-filet grillé	0,40	Riz blanc cuit	0,05
Farine de blé complet	0,40	Betterave rouge	0,03
Blé entier	0,38	Pâtes alimentaires cuites	0,02
Rognon cuit	0,36	Lait demi-écrémé UHT	0,02

UHT : *ultra-high temperature* ; MG : matière grasse.

### ➤ Vitamine B8

La biotine existe dans la nature à l'état libre dans les légumes, les fruits, le lait, le son de riz et à l'état conjugué dans les tissus animaux (le foie, les reins, le muscle) et dans le jaune d'œuf, les levures, le lait, les champignons et les légumes. (Tableau XIII)

**Tableau XII** : Teneur en biotine ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ) de quelques aliments [81]

Aliment	Teneur	Aliment	Teneur
Foie de mouton	130	Œuf de poule	25
Levure diététique	115	Flocons d'avoine	20
Foie de veau	75	Germes de blé	17
Rognons	50-60	Riz non poli	12
Graine de soja	60	Huitre	10
Foie de porc	27	Avocat	10

### ➤ Vitamine B9

La plus grande partie des folates alimentaires est apportée par les légumes verts et les fruits, mais tous les fromages (surtout affines, de type bleu ou camembert) sont une bonne source, ainsi que les œufs, le foie et le pâté de foie, et les graines en général ou leurs dérivés (farines, semoules, pâtes, pains et riz complets). Les folates sont facilement détruits au contact de l'oxygène de l'air ; de ce fait, le stockage trop long ou les méthodes culinaires trop agressives peuvent induire des pertes importantes. (Tableau XIII)

**Tableau XIII** : Teneur de quelques aliments en folates ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ) [79]

<b>Aliment</b>	<b>Teneur</b>
Foie de volaille cuit	670
Foie gras	566
Germe de blé	350
Pâté de foie de volaille à tartiner	321
Foie de veau cuit	300
Cresson	214
Lentille sèche	200
Pâté de campagne	160
Fromage, brie	150
Épinards cuits	140
Fromage de chèvre	120
Müesli	111
Asperge	111
Brocoli	111
Camembert 50 % MG/MS	96
Chou de Bruxelles	83
Laitue crue	83
Chou-fleur cuit	60
Fraise	60
Betterave rouge	60
Œuf entier cuit	60
Pain, baguette	23
Carotte cuite	22
Pomme de terre, purée	15
Pomme, non pelée	13

MG/MS : matière grasse/matière sèche.

➤ **Vitamine B12 (Tableau XIV)**

La vitamine B12 se trouve exclusivement dans les produits animaux. Le foie et les différents abats sont très riches en vitamine B12 (de 10 à 70 µg/100g).

**Tableau XIV** : Teneur de quelques aliments en vitamine B12 (µg/100 g) [79]

<b>Aliment</b>	<b>Teneur</b>
Foie de veau cuit	65
Rognon cuit	40
Foie de volaille cuit	35
Cœur, bœuf cuit	14
Maquereau cuit au four	10
Lapin en ragoût	9,8
Pâté de foie de volailles	8,1
Cervelle d'agneau cuite	8,0
Thon à l'huile en conserve	5,0
Fromage camembert 45 % MG	2,8
Agneau, gigot, rôti	2,0
Bœuf, faux-filet grillé	2,0
Fromage, brie	1,7
Fromage, comté	1,6
Œuf dur	1,2
Porc, rôti, cuit	0,90
Porc, côtelette grillée	0,80
Dimde, escalope, viande sautée	0,73
Jambon cuit	0,30
Poule, viande bouillie	0,26
Lait demi-écrémé UHT	0,23

MG : matière grasse ; UHT : ultrahaute température.

### **c. Métabolisme [3,69-78]**

- La thiamine est captée rapidement par les cellules, où elle est transformée en sa forme active, TPP ; ce dernier est phosphorylé en triphosphate de thiamine dans le cerveau.

L'ensemble de l'organisme contient environ 25 mg de thiamine, principalement sous forme phosphorylée. Il n'existe pas de stockage, même en cas d'excès d'apport.

- Dans le plasma, la riboflavine est liée à l'albumine et à certaines immunoglobulines. Dans les tissus, la riboflavine est presque entièrement sous forme coenzymatique (phosphate de riboflavine ou FMN, et FAD) liée à des enzymes ; les formes non liées sont rapidement hydrolysées en riboflavine libre qui diffuse à partir des cellules et est excrétée par voie urinaire.

- L'absorption de la vitamine PP est rapide et totale tout au long de l'intestin, selon un mécanisme de transport facilité à dose physiologique, et par diffusion passive à forte dose. Elle est sodium-dépendante et inhibée par les analogues structuraux. L'acide nicotinique plasmatique est rapidement capté par les globules rouges et le foie, où il est transformé en coenzymes actives : le NAD et le NADP. Il circule donc sous forme de NAD intraérythrocytaire, et se répartit largement dans la grande majorité des cellules. Par ailleurs, le catabolisme du tryptophane d'origine alimentaire, sous l'action de la vitamine B6, conduit à la synthèse endogène d'acide nicotinique (60 mg de tryptophane supérieur ou égal à 1 mg de nicotinamide). L'élimination de la vitamine PP se fait par voie rénale, principalement sous forme de métabolites.

▪ Dans le sang, l'acide pantothénique circule dans le plasma sous forme libre mais l'immense majorité de la vitamine B5 se trouve dans les globules rouges (et les différents tissus) sous forme de Co A. L'acide pantothénique libre est capté par les cellules qui assurent leur propre synthèse de CoA et d'acyl carrier protein.

▪ Les trois formes de la vitamine B6, le pyridoxol, le pyridoxal et la pyridoxamine, pénètrent dans la cellule hépatique et les autres cellules, et sont transformées en PLP, la forme coenzymatique active. Le PLP synthétisé dans le foie est libéré dans le torrent circulatoire et transporte lié à l'albumine. La vitamine B6 est éliminée par voie urinaire après transformation en acide 4-pyridoxique.

▪ La biotine provient de deux sources : l'alimentation et la synthèse par la flore intestinale, sans que l'on connaisse exactement l'importance de cette dernière. Dans les aliments, la biotine est principalement liée aux protéines par un résidu lysine. La biotine est libérée par une enzyme pancréatique, la biotinidase. Cette enzyme sert aussi de transporteur de la biotine dans le plasma. La vitamine B8 absorbée est distribuée dans le tissu et activée en biotinylo-adenosine monophosphate, la forme coenzymatique. Le biotinylo-adenosine monophosphate se fixe ensuite sur un résidu lysine au sein d'une chaîne d'acides aminés alanine-méthionine-lysine-méthionine pour donner une holoenzyme sous l'action de l'holocarboxylase synthétase. Cette holoenzyme est dégradée en biocytine par des endopeptidases. La biocytine est à son tour dégradée sous l'action de la biotinidase en biotine, réutilisable par les cellules.

▪ Dans le plasma, les folates sont liés à des protéines de faible affinité. La captation cellulaire met en jeu des transporteurs. Dans les tissus, les folates endogènes sont presque exclusivement des polyglutamates. La transformation des monoglutamates en polyglutamates sous l'action de la folylpolyglutamate synthétase est nécessaire à la rétention cellulaire des différents coenzymes foliques. La forme active des folates est l'acide tétrahydrofolique obtenu par deux réductions successives de l'acide folique sous l'action de la dihydrofolate réductase. Pivot d'un cycle complexe, l'acide tétrahydrofolique se comporte comme un transporteur d'unités monocarbonées par substitution des azotes N5 et N10. Le foie est l'organe essentiel de stockage. Les réserves en folates sont faibles (estimées entre 5 et 15 mg) compte tenu du besoin quotidien (300 µg).

▪ La vitamine B12 peut être absorbée par deux mécanismes très différents : à dose physiologique, apportée par l'alimentation, elle est absorbée au niveau de l'iléon terminal selon un mécanisme de transport actif, saturable, extrêmement spécifique. Dans l'estomac, la vitamine B12 est libérée des protéines alimentaires, puis se lie à une protéine l'haptocorrine. La dégradation de l'haptocorrine par les protéases pancréatiques permet la liaison de la B12 avec le facteur intrinsèque qui est sécrété par les cellules gastriques pariétales et avec lequel elle migre jusqu'à son site d'absorption. Lors d'administration orale de fortes doses, 1% environ de la vitamine est absorbé par diffusion passive tout le long de l'intestin.

Ensuite, liée à une protéine de transport, elle gagne le foie par la veine porte puis diffuse dans tous les tissus. Les cobalamines circulent sous forme liée aux TC (TC I, TC II, et TC III) et sont stockées au niveau du foie

essentiellement. La principale forme circulante est la méthylcobalamine. La demi-vie de la vitamine B12 est d'environ 1 an. Son élimination est principalement biliaire, avec un cycle entérohépatique très important (60 à 75 % des cobalamines biliaires sont réabsorbées). L'excrétion urinaire est faible.

#### **d. Fonctions biologiques [69-78]**

##### **❖ Thiamine**

Elle intervient dans le fonctionnement du système nerveux ou elle participe à la production de l'acétylcholine (messager chimique de grande importance). Le cerveau et le système nerveux central puisent leur énergie principalement dans l'oxydation du glucose. Or la vitamine B1, par ses rôles de cofacteurs enzymatique, conditionne la production d'énergie par cette voie ; le déficit se traduira donc par des dysfonctionnements neurologiques.

On lui décrit également un rôle dans la mémorisation et un rôle dans le fonctionnement musculaire plus particulièrement le muscle cardiaque.

La thiamine joue surtout un rôle de coenzyme dans le métabolisme des glucides lipides et protides de l'alimentation.

##### **❖ Riboflavine**

La riboflavine est impliquée après activation métabolique en ses formes coenzymatiques FMN et FAD dans le contrôle de l'activité d'une centaine de protéines : les flavoprotéines. Ces enzymes sont présentes dans toutes les grandes voies des métabolismes, tant glucidique, lipidique que protidique.

❖ **Niacine**

La vitamine B3 est le précurseur de deux coenzymes, NAD et NADP. Ils sont impliqués dans un grand nombre de réactions biochimiques aboutissant à la synthèse d'énergie (glycolyse, phosphorylation oxydative, dégradation des lipides).

La vitamine B3 a une action vasodilatatrice périphérique.

Elle intervient dans le mécanisme de réparation de l'ADN endommagé par des rayonnements, des polluants, des toxiques, des médicaments, des radicaux libres.

❖ **L'acide pantothénique**

L'acide pantothénique, du fait de son rôle précurseur dans la synthèse de la CoA, joue un rôle important dans de nombreuses réactions du métabolisme des glucides, des lipides et des acides aminés.

Il intervient aussi dans la synthèse des stérols, des stéroïdes, de l'acétylcholine et du noyau tétrapyrrolique de l'hémoglobine et des porphyrines.

Il est également indispensable au développement et à la régénération des épithéliums, à la croissance des phanères et favorise la cicatrisation.

❖ **Pyridoxine**

La vitamine B6 est le précurseur du phosphate de pyridoxal, un coenzyme impliquée dans plusieurs systèmes enzymatiques liés au métabolisme des acides aminés, c'est à dire à l'utilisation des protéines de l'alimentation.

Elle est impliquée dans la formation des anticorps.

Elle intervient dans la synthèse d'hémoglobine.

La vitamine B6 intervient dans les réactions de décarboxylation qui aboutissent à la formation des messagers chimiques du cerveau : dopamine, noradrénaline, sérotonine, GABA. Leur synthèse lorsqu'elle est perturbée se traduit par l'apparition de troubles psychiatriques plus ou moins graves.

❖ **Biotine**

La biotine est le coenzyme de toute une famille d'enzymes, les carboxylases, chargées d'incorporer le gaz carbonique dans d'autres molécules dans les réactions du cycle de KREBS.

Elle intervient dans la production d'énergie à partir du glucose et des acides aminés branchés (leucine, isoleucine, valine), constituants majeurs du muscle.

Elle intervient dans la synthèse des acides gras.

Elle intervient dans l'action de la testostérone sur la synthèse des protéines dans les testicules.

❖ **Acide folique**

L'acide folique est le précurseur de nombreux coenzymes qui sont impliqués :

- Dans l'élaboration des cellules sanguines (globules rouges et blancs)
- Dans la reproduction de toutes les cellules à reproduction rapide
- Et dans le fonctionnement du système nerveux central (synthèse de neurotransmetteurs aminergiques).

❖ **Cobalamines**

La vitamine B12 est le cofacteur de deux types de réactions enzymatiques essentielles.

- L'isomérisation : les isomères sont des composés chimiques qui possèdent les mêmes atomes mais disposés en miroir. Sous la forme d'adénylcobalamine, elle joue le rôle de coenzyme de la méthylmalonyl-CoA-mutase et de la leucine mutase
- La transméthylation : transfert d'un groupe méthyle.

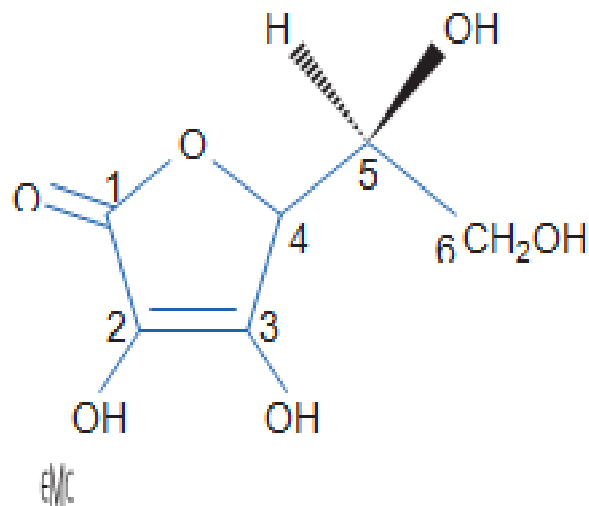
Ces deux types de réactions ont des rôles majeurs en ce qui concerne les points suivants :

- La réplication : la B12 débarrasse l'acide folique de son groupe méthyle et le transforme en THF, or ce THF est utilisé par les cellules pour se procurer de l'ADN, en l'absence de B12 le THF se raréfie, la synthèse d'ADN se ralentit et les cellules se voient bloquées au milieu de la réplication. Ce phénomène est particulièrement sensible pour les globules rouges.
- L'hématopoïèse : dans la moelle osseuse la vitamine B12 intervient dans la maturation et la multiplication des globules rouges. En cas de déficit en B12 l'insuffisance de la multiplication cellulaire aboutit à une augmentation de la taille des cellules produites, ce qui donne naissance dans le sang à des globules rouges géants, appelés mégaloocytes.
- L'intégrité du système nerveux : une carence en B12 entraîne une dégénérescence du système nerveux.
- L'efficacité du système immunitaire, et en particulier la sécrétion d'anticorps.
- La synthèse de méthionine : la B12 transfère son groupe méthyle à l'homocystéine et la transforme ainsi en méthionine, acide aminé très utilisé par le corps.

## IV-2 Vitamine C

### a. Constitution chimique et propriétés physiques [3, 63, 76, 82,83]

De structure proche des sucres (hexoses), elle est très hydrosoluble, altérée par l'O<sub>2</sub>, altération aggravée par la chaleur et les ions métalliques ; contrairement aux plantes et à la plupart des animaux, l'homme ne dispose pas de l'activité enzymatique nécessaire à la synthèse de la vitamine C. (Figure 14)



**Figure 14.** Structure chimique de l'acide L-ascorbique [78].

**b. Sources (Tableau XV)**

La vitamine C est présente en grande quantité dans les agrumes, les baies rouges (cassis, fraise, groseille et framboise), le kiwi et les choux

**Tableau XV** : Teneur de quelques aliments en vitamine C (mg/100 g) [79]

<b>Aliment</b>	<b>Teneur</b>
Jus d'acérola	1700
Cassis frais	200
Persil frais	200
Brocoli cru	110
Kiwi	80
Fraise	60
Litchi	60
Orange	52
Citron frais	52
Jus d'orange frais	50
Clémentine	42
Groseille	40
Salade verte	35
Melon	25
Framboise	25
Foie de veau cuit	23
Radis	23
Ananas	18
Tomate	18
crue Foie de volaille	15

**c. Métabolisme [3, 60, 76,84]**

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

La vitamine C est éliminée dans les urines sous forme inchangée et de métabolites. Aux doses physiologiques, le principal métabolite urinaire est l'acide oxalique. Dans le rein, la vitamine C filtrée est réabsorbée jusqu'à un seuil correspondant à 14 mg de vitamine C /l de plasma. De ce fait, une quantité faible de vitamine C est excrétée par voie rénale lorsque les apports sont inférieurs à 100 mg/j et l'excrétion rénale augmente proportionnellement lorsque la dose ingérée est supérieure à cette valeur.

**d. Fonctions biologiques [3, 76, 84,85]**

La vitamine C a un rôle dans les réactions d'hydroxylation : elle intervient ainsi dans la synthèse du collagène (protection de l'hydroxylation de la lysine et de la proline), des catécholamines (hydroxylation de la phénylalanine, de la tyrosine et de la dopamine) et de la carnitine ; elle est également nécessaire dans le catabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine, dans la transformation du cholestérol en acides biliaires et dans la dégradation de substances exogènes.

Elle a aussi un rôle antioxydant facilitant la dégradation des radicaux libres oxygénés et l'inhibition de la formation des nitrosamides (composés cancérigènes). Cependant, à taux élevé, elle pourrait avoir un rôle prooxydant en inhibant l'activité ferrioxidasique de la céruléoplasmine.

Par ces deux mécanismes, elle stimule la maturation du chondrocyte.

Elle intervient dans le métabolisme de l'histamine (diminution de la sensibilité de l'organisme à l'histamine) et dans celui du fer (facilitation de son absorption et mobilisation du fer d'un compartiment à l'autre).

Il semble que la vitamine C ait un rôle encore mal connu, au niveau de l'œil, de protection des lésions oxydatives photoinduites et de participation aux modifications des protéines du cristallin et de la cornée lors du vieillissement.



*Chapitre II :*  
*Carences et excès vitaminiques*  
*chez l'enfant:*



## I. NOTIONS D'APPORTS NUTRITIONNELS CONSEILLES ET DE BESOINS EN VITAMINES

Les ANC sont des valeurs de référence définies pour les deux sexes, les différentes tranches d'âge, et les états physiologiques particuliers, tels que les activités musculaires intenses et régulières. Ils tiennent compte de la variabilité interindividuelle des besoins liée en particulier aux différences de dépenses énergétiques, de stature, de métabolisme de base, etc. Ils sont fixés par un groupe d'experts à partir de données cliniques, épidémiologiques et expérimentales. Ils représentent les apports nécessaires pour couvrir l'ensemble des besoins d'un groupe de population de façon à éviter les états de déficit et de carence et aussi, pour quelques vitamines, des apports optimaux permettant de diminuer le risque de pathologies dégénératives (cancers, maladies cardiovasculaires, diabète, ostéoporose, etc.) [86]

### **Définitions** [86]

#### ➤ *Besoins et ANC : concepts et définitions*

Les besoins concernent les individus et relèvent de mesures expérimentales ou d'observations cliniques ; les ANC s'appliquent à une population, définie comme un ensemble important d'individus, et sont établis sur la base de notions statistiques à partir du BNM.

#### ➤ *Besoins*

Le besoin en un nutriment donné est défini comme « la quantité de ce nutriment nécessaire pour assurer l'entretien, le fonctionnement métabolique et physiologique d'un individu en bonne santé, comprenant les besoins liés à

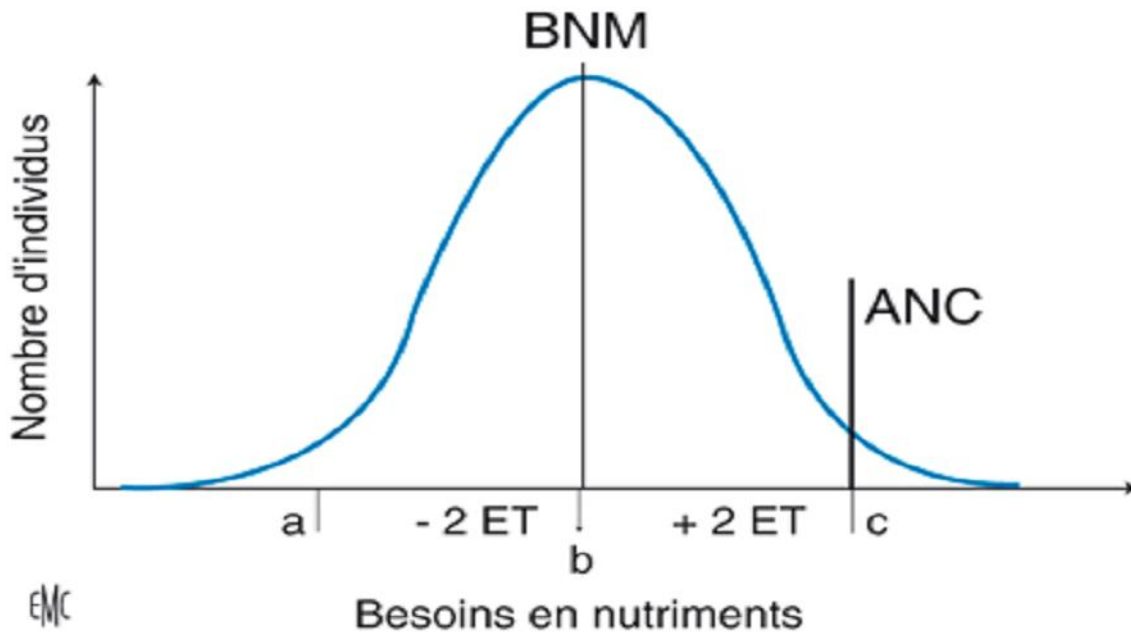
l'activité physique et à la thermorégulation, et les besoins supplémentaires nécessaires pendant certaines périodes de la vie telles que la croissance, la gestation et la lactation » [87]. Les besoins diffèrent selon l'âge, le sexe, l'état physiologique. Leur estimation gagne en précision en fonction de l'avancée des connaissances scientifiques, qui intègrent des éléments de prévention issus d'une analyse pertinente des données épidémiologiques.

➤ ***Recommandations***

Elles sont définies régulièrement dans les principaux pays occidentaux par des comités d'experts, selon des critères fondés à la fois sur des données scientifiques et des éléments liés à la politique nutritionnelle et agroalimentaire propre à chacun de ces pays. En France, deux éditions de ces recommandations, celles de 1989 et de 1992[88], ont précédé celle de 2001. Les RDA des États-Unis, datant de 1989, étaient l'équivalent des ANC français, et ont été réactualisés entre 1998 et 2001 sous le vocable ou DRI [12, 89-92]. Mais c'est encore le terme anglais de RDA (traduit en français par ou AJR, qui désigne dans toute l'Union européenne les valeurs de référence réglementaires pour l'étiquetage des produits alimentaires transformés.

➤ ***Calcul des ANC***

Les ANC sont calculés à partir de la valeur moyenne des besoins physiologiques mesurés expérimentalement sur des individus représentatifs. L'ANC est égal à la somme de la valeur du BNM + 2 ET. L'ET correspond à la variabilité interindividuelle existant dans toute population et est lié en particulier aux différences de dépenses énergétiques, de stature et de métabolisme de base. Les ANC sont donc définis par une approche statistique et censés couvrir les besoins de 97,5 % de la population (Figure 15).



**Figure 15** : Définition mathématique de l'ANC.

a : seuil d'apport minimal ;

b : BNM ;

c : ANC = BNM + 2 ET.

L'écart-type utilisé représente généralement 10 % ou 15 % de la valeur moyenne des besoins ; il est plus faible que l'écart-type des apports alimentaires réels en nutriments correspondants, observé dans les enquêtes de consommation, compris en général entre 20 % et 40 %. En effet, les besoins physiologiques des individus présentent une dispersion plus faible que celle des apports alimentaires, beaucoup plus complexe, parce qu'elle intègre de multiples composantes, dont le choix du consommateur, la variété et la multiplicité de l'offre, la composition des aliments, leur fréquence de consommation, etc.

Ce qui signifie que l'objectif de la politique de santé publique doit être que l'ensemble de la population atteigne en moyenne les ANC et que les groupes ou populations à risque soient de mieux en mieux identifiés pour l'ensemble des nutriments, en sachant que le dépassement inconsidéré de ces valeurs par quelques groupes ou individus isolés et mal informés n'est d'aucun bénéfice et peut comporter un risque.

➤ ***Évolution et relativité des recommandations***

Les valeurs de référence, définies sur les mêmes bases d'un pays à l'autre ou d'une époque à l'autre, peuvent présenter des niveaux très différents. Entre 1992 et 2000, les ANC français ont été modifiés, parfois à la hausse, comme pour la vitamine C, mais plus souvent à la baisse, comme pour plusieurs vitamines du groupe B (Tableau XVI). Les ANC ont une valeur relative et ne valent que sur une période donnée. Ils nécessitent d'être réévalués, réajustés ou confirmés à intervalles réguliers, à la lumière des données nouvelles apparues entre temps sur le sujet. Or, deux éléments conjoncturels peuvent jouer dans le choix (et l'utilisation potentielle) des recommandations :

–l'engouement pour la nouveauté scientifique, qui peut mener à des conclusions hâtives à partir de résultats encore non confirmés mais prometteurs, et aboutir à une certaine inflation dans les valeurs des recommandations ;

–et la politique alimentaire des responsables chargés de préparer les décisions, qui peuvent choisir pour les recommandations des marges sécuritaires qui risquent d'entraîner des excès.

C'est pourquoi, avant de remettre en cause ou de réajuster des recommandations d'apports qui ont au moins valeur d'usage, il convient de bien vérifier la validité des sources d'information utilisées.

**Tableau XVI:** ANC en vitamines en dehors de la vitamine D en France (d'après [3]).

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

G : garçons ; F : filles.

### ➤ *Risques d'excès et LS*

Les LS représentent la valeur d'apport qui tient compte d'une marge de sécurité entre la dose la plus faible présentant des effets secondaires indésirables (lowest observed adverse effect level ou LOAEL aux États-Unis) et les ANC. En France, cette marge de sécurité a été fixée à 10 et établie pour les principaux minéraux et vitamines présentant des risques ; leurs niveaux sont très différents selon les vitamines. (Tableau XVII)

**Tableau XVII** : LS pour les apports alimentaires en vitamines liposolubles  
(recommandations pour la France) [86].

	<b>En valeur absolue</b>	<b>En pourcentage des ANC</b>
Vitamine A (rétinol)	1 000 µg/j	200 %
Vitamine D	25 µg/j	500 %
Vitamine E ( $\alpha$ -tocophérol)	40 mg/j	430 %
Vitamine K	-	-

La relation existant entre la quantité de vitamine ingérée et une fonction biologique peut être représentée en théorie par une courbe qui met en évidence plusieurs zones:

- ❖ une zone correspondant à un apport très inférieur à l'ANC (le risque de carence est élevé) ;
- ❖ une zone correspondant à un apport inférieur à l'ANC (le risque de déficience est élevé) ;
- ❖ une zone correspondant à une fonction biologique optimale (l'apport est proche de l'ANC);
- ❖ une zone correspondant à un apport supérieur à l'ANC (le risque d'observer des effets secondaires, voire une toxicité est d'autant plus important que les apports sont élevés).

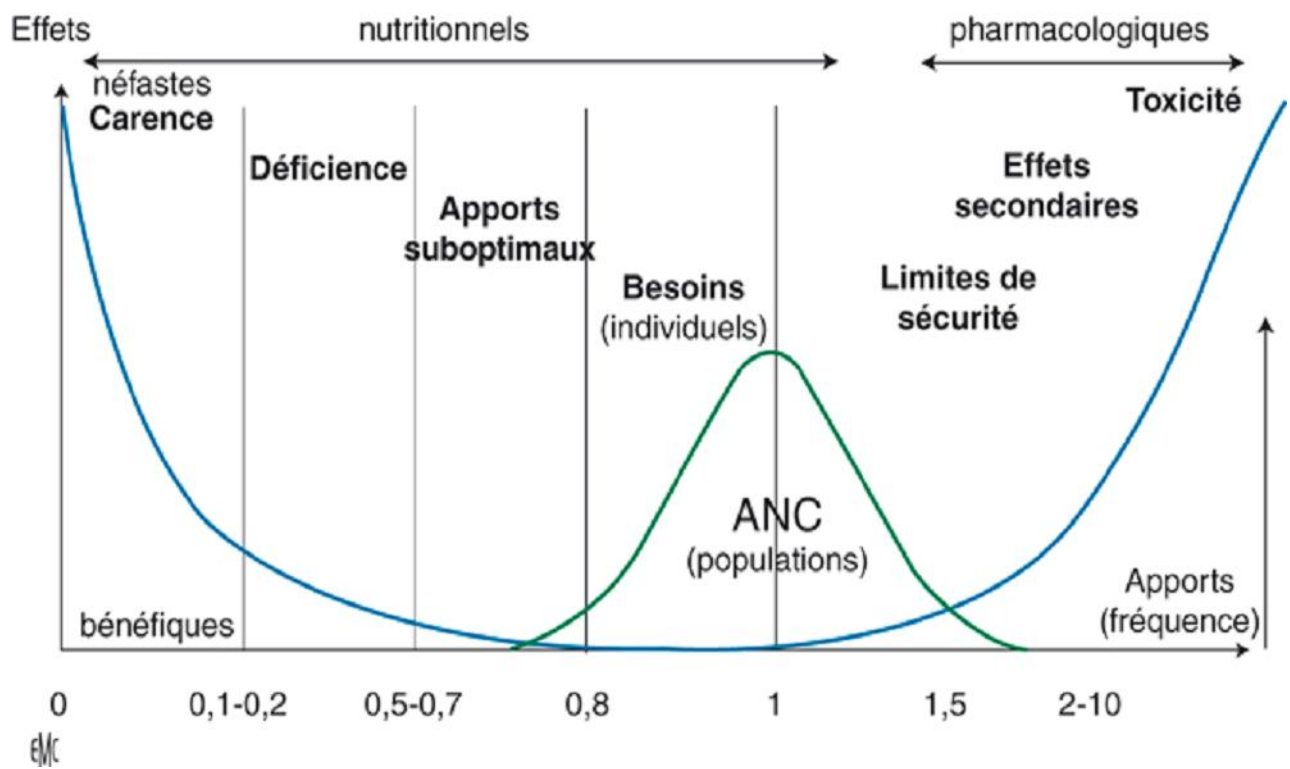


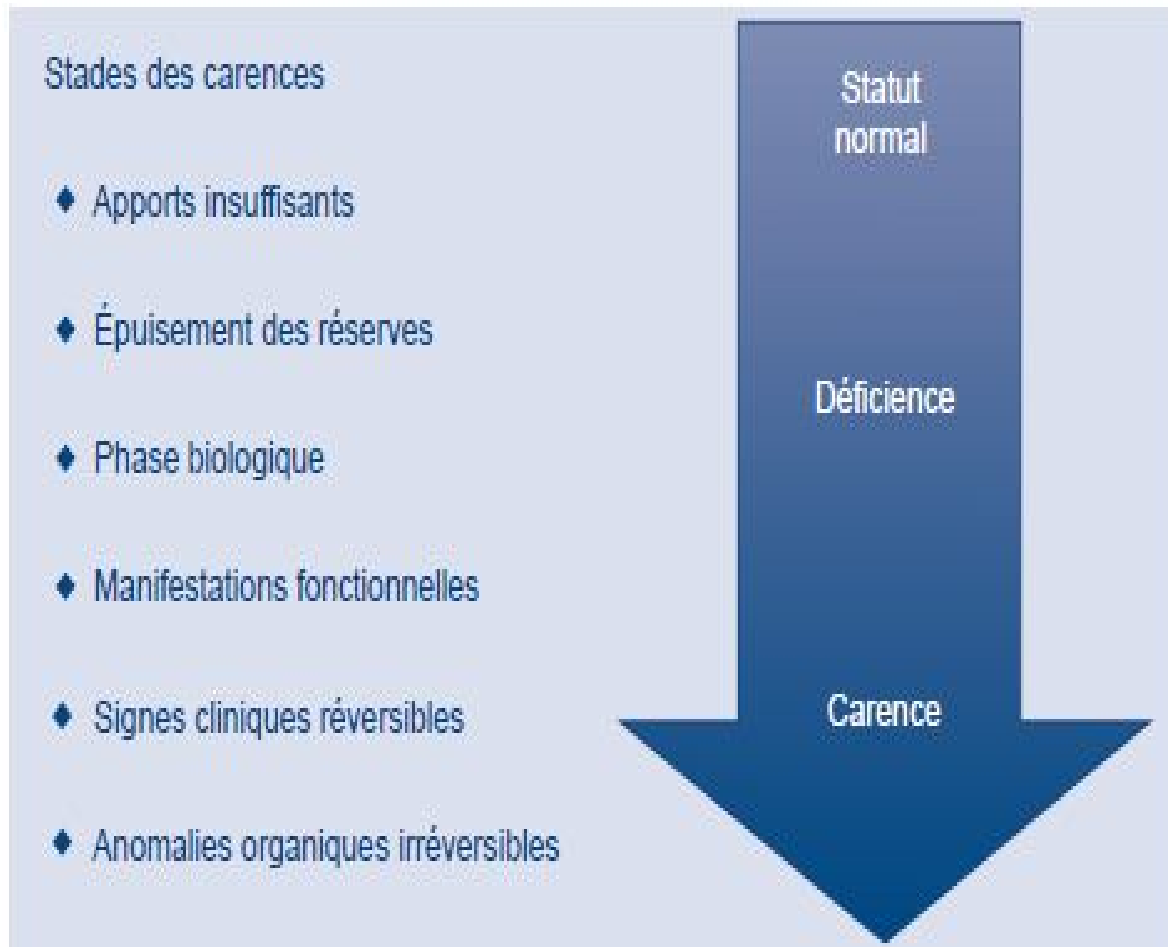
Figure 16 : Relation entre la quantité de vitamine ingérée et ses effets potentiels sur la santé [86].

## **II. CARENCES VITAMINIQUES CHEZ L'ENFANT**

La présentation clinique et l'approche diagnostique sont différentes selon qu'il s'agit d'un état de malnutrition ou de dénutrition globale ou plutôt d'une carence vitaminique sélective. On distingue schématiquement, d'une part, les déficits vitaminiques qui se traduisent par des associations syndromiques caractéristiques permettant d'évoquer d'emblée le diagnostic, et des déficits dont le polymorphisme et la grande diffusion des manifestations cliniques rendent difficile toute orientation diagnostique ciblée[93].

Nous développerons les manifestations cliniques des carences spécifiques en vitamines, les dénutritions globales ne seront pas traitées dans ce travail.

Les carences vitaminiques sont rares dans les pays développés. De véritables carences avérées sont cependant diagnostiquées chez des enfants dénutris ou porteurs de pathologies spécifiques. Les déficiences vitaminiques sont, en revanche, fréquentes. Elles n'ont généralement aucune traduction clinique évidente. Elles fragilisent l'organisme qui en est affecté et peuvent, à l'occasion d'un épisode intercurrent, accélérer le développement d'une carence véritable, posant alors un problème immédiat. Un enfant qui reçoit durablement une ration vitaminique inférieure à ses besoins développe une déficience puis une carence vitaminique (Figure 17).



**Figure 17** : Stades de l'installation d'une carence vitaminique [94].

Ce postulat est compliqué par plusieurs données. L'importance des stocks, la vitesse du renouvellement des réserves vitaminiques, la capacité de l'organisme à s'adapter, sont des facteurs qui influent sur la symptomatologie et la cinétique de la maladie carencielle.

## **II-1 Syndromes carenciels spécifiques en vitamines liposolubles**

### **II-1-1 carence en vitamine A**

La carence en vitamine A constitue, selon l'OMS, l'un des quatre fléaux nutritionnels majeurs dont souffre l'humanité, à côté de la MPE, du goitre endémique iodoprive et des anémies nutritionnelles. Les sources alimentaires principales étant constituées par les fruits et légumes colorés, cela explique que la prévalence soit maximale dans les régions désertiques (notamment dans la zone sahélienne qui traverse l'Afrique depuis le Sénégal jusqu'à la Somalie) et dans les pays asiatiques dont le régime de base est le riz décortiqué (Viêtnam, Bangladesh, Indonésie, Philippines). On estime à un million le nombre d'enfants rendus aveugles chaque année du fait de cette carence [95].

La carence en vitamine A a été longtemps négligée, probablement pour les raisons suivantes:

- Les efforts de santé publique, notamment de nutrition, se sont focalisés sur la MPE, à laquelle la carence en vitamine A est associée et qui est la forme de malnutrition la plus répandue dans les pays en développement;
- Dans les zones de prévalence élevée de xérophtalmie, les ophtalmologistes ou les autres agents de santé capables de faire le diagnostic du problème étaient peu nombreux;

- La maladie frappe les enfants très jeunes dont les yeux sont souvent fermés et n'attire l'attention des parents que lorsque les lésions de la cornée sont irréversibles;
- Comme le taux de mortalité de ces enfants est élevé, peu d'enfants aveugles survivent, ce qui réduit l'impact social et la visibilité du problème.

Les prévalences respectives de cinq signes cliniques ont été recommandées comme critères permettant de juger si la xérophtalmie constitue ou non un problème de santé publique majeur dans une population déterminée (Tableau XVIII). Si la prévalence d'un de ces signes parmi les enfants de 6 mois à 6 ans d'une population vulnérable dépasse le seuil, on considère que la xérophtalmie est un problème de santé publique au sein de cette population.

**Tableau XVIII** : Critères de prévalence permettant de déterminer si la xérophtalmie est un problème de santé publique [11]

Signe	Seuil de prévalence (%)
Héméralopie (cécité crépusculaire)	1
Taches de Bitot	0,5
Xérose/ulcération cornéenne/kératomalacie	0,01
Taie cornéenne	0,05
Vitamine A plasmatique <10 µg/dl	5

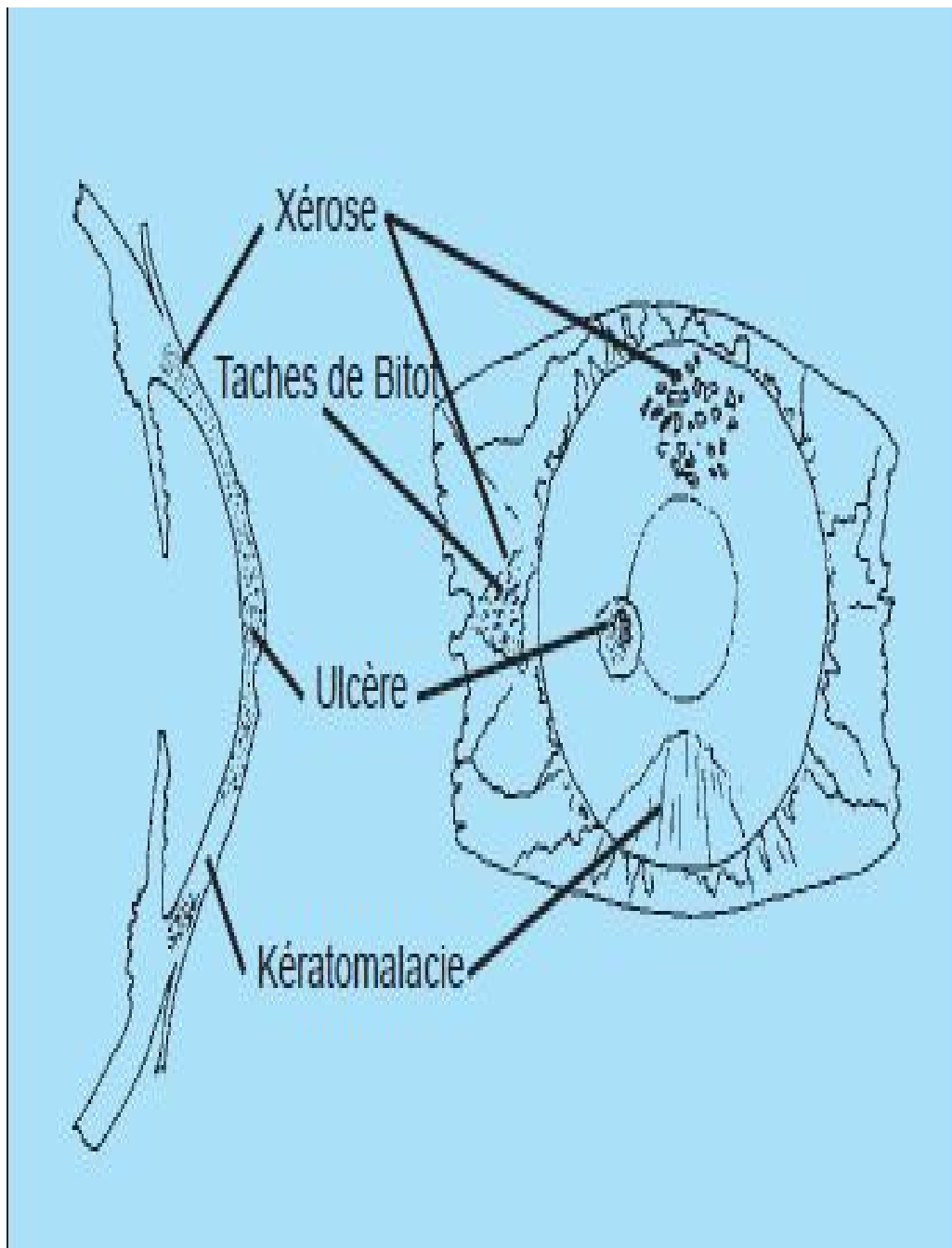
Source: OMS, 1982.

On estime qu'à travers le monde, de 500 000 à 1 million d'enfants développent une xérophtalmie active chaque année avec un certain degré de lésions cornéennes.

Parmi eux, près de la moitié deviendra aveugle ou aura une vue très médiocre et une grande proportion mourra. En plus de ces enfants, des millions d'autres ont une carence en vitamine A sans xérophtalmie, mais qui se traduit par des stocks hépatiques bas et un taux sérique faible.

**a. Manifestations pathologiques d'une carence [3, 11,60]**

Les signes cliniques sont illustrés à la figure 18. Une classification fondée sur ces signes a été acceptée notamment par l'OMS (tableau XIX) et elle est maintenant largement utilisée lors des enquêtes.



**Figure 18** : Signes cliniques de xérophtalmie [11]

**Tableau XIX** : Classification de la xérophtalmie [11]

Signes oculaires	Classification
Héméralopie (cécité crépusculaire)	XN
Xérose conjonctivale	X1A
Taches de Bitot	X1B
Xérose cornéenne	X2
Ulcération cornéenne/ kératomalacie <1/3 surface	X3A
Ulcération cornéenne/ kératomalacie ≥1/3 surface	X3B
Taie cornéenne	XS
Xérophtalmie du fond d'œil	XF

- L'héméralopie (XN) est souvent le premier de carence en vitamine A: cela se traduit par une difficulté à voir en lumière réduite.

Ce trouble est dû à une diminution de la rhodopsine dans les bâtonnets de la rétine.

- Le signe suivant est l'assèchement de la conjonctive ou xérose conjonctivale (X1A).

Les taches de xérose ressemblent à des bancs de sable à marée descendante. La conjonctive s'épaissit, se ride et parfois se pigmente.

Elle s'accompagne parfois de taches de Bitot (X1B), plaques triangulaires et blanchâtres qui parsèment les conjonctives (Figure 19 et 20). A l'examen de près, elles ressemblent à de la mousse avec des tas de bulles minuscules. On peut les enlever.

S'il y a des taches de Bitot sans xérose, elles sont dues à une autre cause.

- Le stade suivant est la xérose cornéenne(X2), assèchement de la cornée qui a d'abord un aspect brumeux puis granulaire à l'examen simple. Il est suivi d'un ramollissement avec fréquemment des ulcérations et des zones de nécrose.
- Les ulcères cornéens sont habituellement ronds et ont l'air découpés à l'emporte-pièce. Ils peuvent être petits au début (X3A) puis s'étendre vers le centre et occuper la majeure partie de la cornée(X3B).
- L'ulcération peut aboutir à une perforation de la cornée, à un prolapsus de l'iris, à une perte du contenu de l'œil et à un état appelé kératomalacie (Figure 21).

Ces lésions touchent les deux yeux mais sont souvent décalées dans le temps. A ce stade, l'enfant présente souvent une forte fièvre.

- Si le traitement intervient alors que l'ulcère cornéen est de petite taille, il va guérir en laissant une taie (XS) dont la taille et la localisation vont déterminer l'impact sur la vision.
- La xérophtalmie du fond d'œil apparaît parfois à un stade précoce à l'examen à l'ophtalmoscope sous forme de points blancs parsemant la périphérie du fond d'œil. Ils disparaissent avec le traitement.



**Figure 19** : La xérophtalmie avancée a détruit la cornée et opacifié l'œil [11]



**Figure 20** : Les taches de Bitot vues à la loupe ont l'aspect de fines bulles d'écume [11]



**Figure 21** : kératomalacie [11]

Ces signes oculaires permettent le diagnostic clinique surtout à partir d'un certain stade.

Une notion d'héméralopie en zone d'endémie est très en faveur du diagnostic.

Chez un jeune animal, le retard de croissance est net en cas de carence en vitamine A et, bien que cela ne soit pas prouvé, il en est probablement de même chez l'enfant. [11]

Sur le plan général, une sensibilité accrue aux infections virales (rougeole, diarrhées) et aux complications pulmonaires est notée.

La carence en vitamine A provoquerait une aggravation d'infections comme la rougeole, les diarrhées, le sida et les infections respiratoires, causes d'une mortalité élevée dans le tiers-monde [96]. Par contre, les régions où l'administration de vitamine A a réduit de façon significative la mortalité lors des infections, le taux de MPE était élevé, celui de la vaccination contre la rougeole très bas et les soins de santé primaires médiocres [11].

Une sécheresse cutanée par atrophie des glandes sébacées et sudoripares, hyperkératose, une perte des cheveux et une anémie par altération de l'utilisation du fer ont aussi été décrits.

Un examen clinique attentif, surtout chez l'enfant, doit orienter les recherches : une altération de la vision, un retard staturopondéral et des infections à répétition (affections bronchopulmonaires, diarrhées) permettent d'évoquer le diagnostic. Une carence doit être systématiquement recherchée en cas de pathologie prédisposante (mucoviscidose, etc.).

### **b. Exploration biologique [63-80-97]**

Le dosage du rétinol sérique, le plus utilisé, n'est pas le plus fiable. Il peut être maintenu à des valeurs normales (30 µg/100 ml ; 1,05 µmol/l) par les processus homéostatiques alors que la vitamine A hépatique est déjà abaissée. À l'inverse, un déficit en zinc ou une infection peut entraîner une chute de la rétinolémie. En pratique, une rétinolémie inférieure à 10 µg/100 ml affirme une carence. Le meilleur marqueur du statut vitaminique, peu utilisé pour des raisons évidentes, est la teneur hépatique qui ne doit pas être en dessous de 20 µg/g (N = 20 à 250 µg/g). Pour évaluer ces réserves hépatiques on peut utiliser le *relative dose responsive test*, avec rétinolémie avant et 5 heures après charge orale de 1 500 UI de vitamine A (variation normale ≤ 20 %).

### **c. Étiologies**

#### **➤ Carence d'apport**

Elle ne s'observe que dans le tiers-monde où elle constitue un véritable fléau [98-100]; elle est souvent aggravée par les infections et les parasitoses intestinales.

#### **➤ Dans les pays industrialisés**

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

#### **d. Traitement**

##### **➤ Préventif**

Dans les pays du tiers-monde, les programmes de l'OMS chez les enfants d'âge préscolaire (200 000 UI chez l'enfant à partir de 6 ou 9 mois, puis tous les 4 à 6 mois) ont permis de réduire la mortalité de 30 %. Dans les pays industrialisés, les carences d'apport sont rarissimes et une alimentation normale suffit à assurer les apports nécessaires [97,100]. En revanche, dans les pathologies précédemment mentionnées, une supplémentation médicamenteuse est souvent nécessaire, à des doses variables selon la maladie et sa sévérité. Dans certains cas, une supplémentation parentérale, intramusculaire le plus souvent, est effectuée en utilisant le rétinyl-palmitate à la dose de 50 000 UI par mois en général.

A long terme, la prévention du déficit repose sur l'augmentation de production et de consommation d'aliments riches en vitamine A ou en carotène par les populations vulnérables, couplée à une éducation nutritionnelle.

##### **➤ Curatif**

Un traitement efficace repose sur un diagnostic précoce, l'administration immédiate d'une dose massive de vitamine A et le traitement approprié des maladies intercurrentes comme une MPE, une tuberculose, des maladies infectieuses et une déshydratation.

Les cas graves avec atteinte de la cornée doivent être traités en urgence: quelques heures ou quelques jours peuvent faire la différence entre une vision acceptable et une cécité totale.

En cas de carence, la dose curative est de 2 000 à 5 000 UI/j pendant 1 mois chez l'enfant de 1 à 8 ans, de 5 000 à 10 000 UI/j après 8 ans pendant la même durée.

En cas de xérophtalmie chez l'enfant de 1 à 6 ans, une dose de 200 000 UI au diagnostic, répétée les jours suivants et 4 semaines plus tard. Chez l'enfant de moins de 1 an on donne la demi-dose (100 000 UI) [63]. Chez l'adolescent la dose est de 50.000 UI/j pendant 2 à 3 semaines, cette dose pouvant être portée à 200.000 UI/j dans les formes sévères (xérophtalmie, kératomalacie).

## **II-1-2 carence en vitamine D ou rachitisme**

### **a. Définition**

Le taux plasmatique de 25 OH vitamine D est le meilleur paramètre pour définir le statut en vitamine D de l'organisme vu ses concentrations élevées dans l'organisme et sa demi-vie longue.

La définition du déficit en vitamine D est sujette à controverse et a été modifiée ces dernières années. Des valeurs recommandées se substituent à la valeur normale définie dans une population donnée par la moyenne +/- 2DS.

Ces valeurs recommandées ont été redéfinies en tenant compte de plusieurs paramètres comme l'absorption intestinale du calcium, l'apparition de symptômes de rachitisme, le risque de fracture et l'obtention d'un plateau de la PTH.

L'existence de la source endogène de vitamine D, par photosynthèse cutanée, complique l'estimation des besoins. Dans des conditions de sorties quotidiennes d'ensoleillement suffisant et d'habillement laissant complètement exposés mains et visage 2 heures par jour, l'enfant pourrait n'avoir pas besoin de vitamine D orale. Sinon une alimentation normale s'avère incapable d'assurer les besoins [20].

Selon une revue de la Cochrane database de 2010, la supplémentation en vitamine D n'a pas d'effet sur le contenu minéral osseux total, ni sur la densité minérale osseuse de la hanche et de l'avant-bras si le taux de vitamine D supérieur à 35 nmol/L [101]. Toutefois, certains auteurs signalent des cas de rachitisme avec des taux de vitamine D inférieurs à 40–45 nmol/L [102].

C'est pourquoi, actuellement, la plupart des experts internationaux se sont accordés pour fixer le seuil du déficit en vitamine D à 50 nmol/L et celui de l'insuffisance en vitamine D à 75 nmol/L [103]. Ces nouveaux taux actuellement recommandés ne sont pas consensuels et sont proposés uniquement en considération des conséquences sur le métabolisme osseux (*Tableau XXI*).

Ainsi, des ANC en vitamine D sont établis (*Tableau XXII*)

**Tableau XXI** : taux de vitamine D : Définitions [26]

Normes	25 OH vitamine D
Déficit	< 50 nmol/L
Insuffisance	< 75 nmol/L
Excès	> 250 nmol/L
Intoxication	> 374 nmol/L

**Tableau XXII** : Apports conseillés pour la vitamine D ( $\mu\text{g/j}$ ). [10]

Enfants de 1 à 3 ans	10
Enfants de 4 à 6 ans	5
Enfants de 7 à 9 ans	5
Enfants de 10 à 12 ans	5
Adolescents de 13 à 15 ans	5
Adolescentes de 13 à 15 ans	5
Adolescents de 16 à 19 ans	5
Adolescentes de 16 à 19 ans	5

## **b. Epidémiologie**

Une recrudescence des cas de rachitisme a été décrite, et de nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence l'importance de la carence en vitamine D dans la population pédiatrique.

La prévalence exacte du déficit est difficile à estimer dans les pays industrialisés. Seules quelques séries de cas existent à ce sujet.

Aux Etas Unis, on estime que 48% des pré-adolescentes blanches vivant dans le Maine présentent un déficit en vitamine D tandis qu'à Boston, 32% des étudiants en bonne santé ont des valeurs de 25 OH vitamine D au-dessous de 20 nmol/l [104].

En France, une étude lyonnaise a montré que 75% d'enfants âgés de  $11 \pm 4$  ans étaient carencés en vitamine D [105].

En Afrique du Nord, le rachitisme constitue un véritable problème de santé publique dans les trois pays du Maghreb. Ce fait est confirmé par toutes les enquêtes. Guignard, Belkeziz et Belhaj (1971), en analysant les dossiers des enfants hospitalisés au CHU de Rabat de 1966 à 1969, trouvent que, sur 4922 enfants hospitalisés, 50% ont des signes de rachitisme ; 293 (soit 5,4%) ont des rachitismes graves (dont 119 pulmonaires), nécessitant 30 à 45 jours d'hospitalisation. 47 enfants sont morts des conséquences de leur rachitisme [106].

### **c. Manifestations pathologiques d'une carence [10]**

Presque totalement disparu de nos contrées du fait de la « supplémentation » systématique des nouveau-nés et des enfants par la vitamine D, il apparaît classiquement entre 6 mois et 2 ans.

- **Manifestations osseuses**

Les signes osseux sont au premier plan, avec un craniotabès, un chapelet costal et des bourrelets épiphysaires.

**Vers le 6e mois, l'atteinte osseuse concerne les os du crâne (Figure 22):**

- Ramollissement des zones occipitales et pariétales, en dehors des sutures, élastiques à la pression, donnant la sensation de balle de cellulose (craniotabès). Le signe n'a de valeur qu'après le 3e mois ; avant, il peut s'observer chez le nourrisson normal ;
- Retard de fermeture des fontanelles, surtout de la fontanelle antérieure (signe caractéristique, mais non spécifique, qui ne s'apprécie que tardivement car la fermeture normale a lieu entre le 12e et le 15e mois) ;
- Déformations du crâne : bosses frontales ou pariétales dues à une hypertrophie du tissu osseux sous-périosté.



**Figure 22** : craniotabès chez un nourrisson [106]

Entre le 6e et le 12e mois, les manifestations sont thoraciques (Figure 23) :

Il s'agit de nodosités costales dues à une hypertrophie de la jonction chondrocostale à l'origine de l'aspect de chapelet costal. Puis des déformations thoraciques peuvent apparaître : aplatissement antéropostérieur, rétrécissement de la zone sous mammaire contrastant avec l'élargissement de la base du thorax.



**Figure 23:** chapelet costal et déformation thoracique [106]

**Après l'âge de 12 mois, les manifestations touchent les membres (Figure 24).**

L'hypertrophie cartilagineuse réalise des tuméfactions, ou nouures, au niveau de l'épiphyse des os longs, surtout aux poignets et aux chevilles. Des déformations peuvent apparaître : incurvation des os longs des membres inférieurs chez les enfants qui marchent, genu valgum, fractures.



**Figure 24** : photographie d'un enfant atteint de rachitisme présentant une déformation des membres inférieurs

- **Autres signes cliniques**

Une faiblesse musculaire proximale des membres et des troubles de la marche peuvent être observés, de même que des signes liés à l'hypocalcémie : laryngospasme parfois à l'origine de mort subite, convulsions et tétanie, qui se voient essentiellement chez l'enfant plus grand.

#### **d. Exploration biologique**

Selon le degré d'évolution de la maladie, on distingue trois stades :

- **Stade I**, début de la carence, tableau fréquent avant l'âge de 6 mois (hypocalcémie, phosphorémie normale, absence de modification de la réabsorption tubulaire du phosphore) ;

- **Stade II**, aggravation de la carence où la réaction d'hyperparathyroïdie devient efficace (normocalcémie, hypophosphorémie, hypocalciurie par augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium) ;

- **Stade III**, carence prolongée et sévère où l'hyperparathyroïdie secondaire ne suffit plus à maintenir la calcémie à sa valeur normale (hypocalcémie, hypophosphorémie, hypocalciurie).

L'augmentation des phosphatases alcalines est quasi constante.

Les dosages hormonaux montrent un abaissement quasi constant du taux de 25(OH) D et une augmentation du taux plasmatique de PTH aux stades II et III, alors que le taux est normal ou peu élevé au stade I.

#### **e. Signes radiologiques**

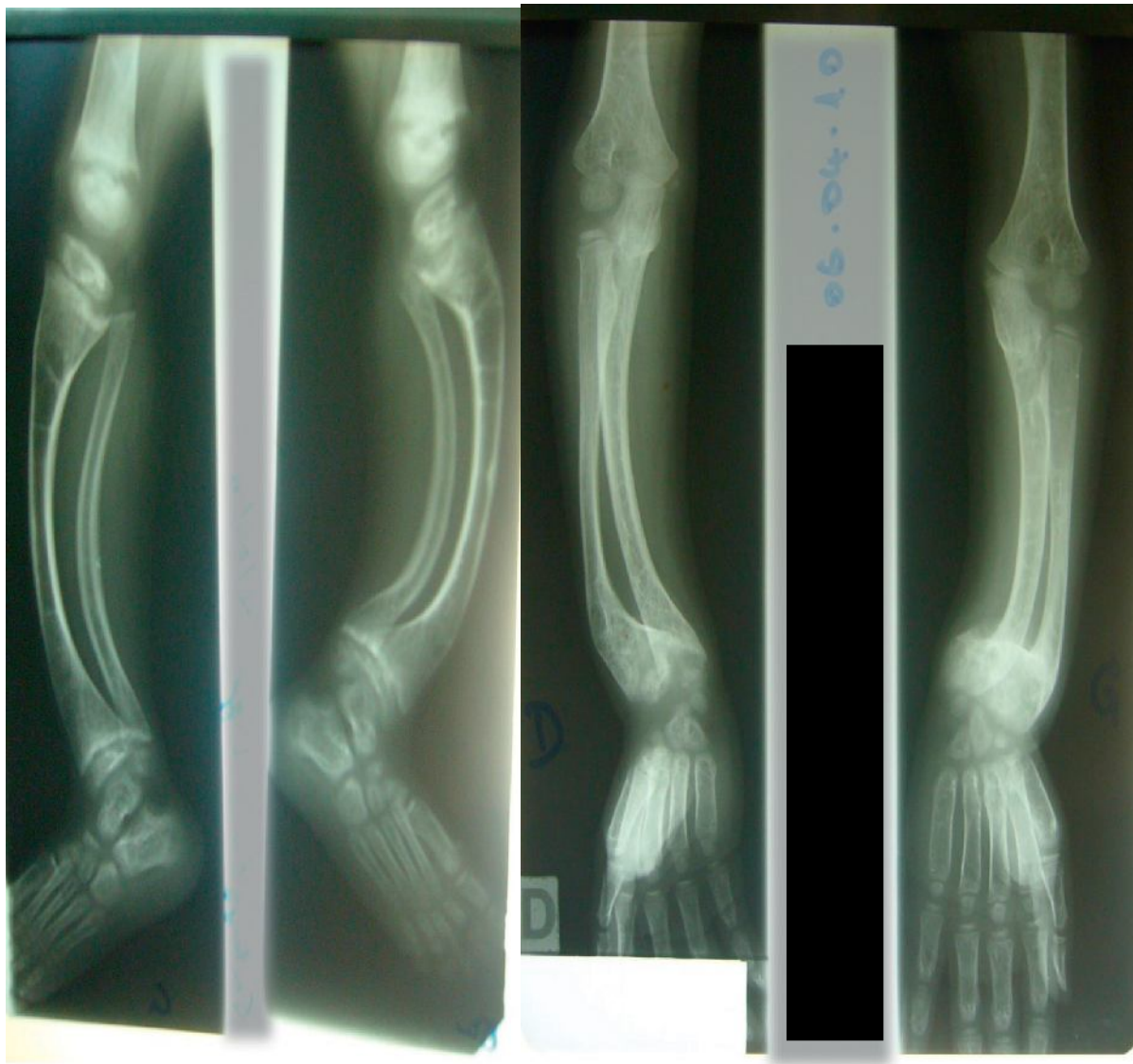
Les signes radiologiques du rachitisme sont précoces et présents même à un stade où les signes cliniques sont rares ou absents. Ils traduisent des modifications anatomiques : hypertrophie des zones cartilagineuses, déminéralisation diffuse, déformation osseuse.

La transparence du squelette est augmentée dans son ensemble.

Les anomalies métaphysaires sont les plus précoces :

- Elargissement transversal de la métaphyse, incurvation en cupule, apparition de spicules latéraux donnant l'aspect dit en « toit de pardo » ;
- Aspect flou, dentelé de la ligne métaphysaire, traduisant l'évolution du rachitisme ;
- Retard d'apparition des points d'ossification.

Ces anomalies sont particulièrement nettes sur les clichés du poignet, de face. La voûte crânienne est souvent amincie. Au niveau de la diaphyse, les signes sont discrets, dans les formes modérées (simple diminution de la densité osseuse), ou importants (déformations diaphysaires, pseudofractures de Looser-Milkman) dans les formes sévères et compliquées. L'élargissement des jonctions chondrocostales donne une image de « bouchon de champagne ». Une déminéralisation des côtes, des fractures avec cals exubérants sont retrouvées dans les formes graves. (Figure 25)



**Figure 25.** Radiographies de face des membres inférieurs (à gauche) et supérieurs (à droite) montrant l'ostéopénie, les déformations épiphysométaphysaires et les pseudo-fractures chez un enfant rachitique [107].

### **f. Etiologies [26]**

A l'heure actuelle, on observe une augmentation du déficit en vitamine D, probablement secondaire aux modifications comportementales, avec comme conséquence une production endogène de vitamine D devenant négligeable.

A noter que l'épidémie d'obésité vient aggraver ce problème, la vitamine D est stockée dans le tissu adipeux, ce qui engendre un déficit.

Les autres facteurs responsables d'une hypovitaminose D sont répertoriés dans le *tableau XXIII*.

Tableau XXIII : Etiologies de l'hypovitaminose D

<b>Facteurs de risque déficit en 25 OH vitamine D</b>
<b>Facteurs environnementaux et géographiques</b>
Tendance à l'autolimitation de l'exposition solaire et crèmes solaires
Enfants avec peau pigmentée
Variation saisonnière
Obésité car la vitamine D, liposoluble est séquestrée dans le tissu adipeux
Enfants vivants sous des latitudes élevées
<b>Déficit d'apport</b>
Pauvreté de l'alimentation occidentale en vitamine D
Anciens prématurés (stocks non constitués sur le dernier trimestre de la grossesse)
Enfants nés de mère déficiente en vitamine D
Allaitement maternel exclusif
<b>Traitement augmentant la dégradation de la vitamine D</b>
Traitement anticonvulsivant, stéroïdien ou antifongique
<b>Diminution de la biodisponibilité</b>
Pathologies associées à une malabsorption (coeliakie, Crohn, atresie des voies biliaires, mucoviscidose)
<b>Perte rénale</b>
Syndrome néphrotique
<b>Diminution de l'hydroxylation</b>
Insuffisance hépatique
Insuffisance rénale

### **Qui dépister?**

Le médecin devrait porter une attention particulière aux enfants âgés entre 6 mois et 2 ans, à phototype cutané foncé ou présentant des facteurs de risques. Les premiers symptômes cliniques du déficit en vitamine D sont peu spécifiques, comme une faible croissance, un retard psychomoteur, une fatigabilité, une irritabilité et un bilan devrait alors être effectué chez ces enfants [26]

### **g. Traitement**

#### **➤ Préventif**

En France, la prévention du rachitisme a fait appel pendant de nombreuses années à un apport médicamenteux de vitamine D2 et depuis 1992 à l'enrichissement des laits artificiels.

Chez le nourrisson, une complémentation (10 à 20 µg/j, soit 400 à 800 UI) reste nécessaire malgré la mise en place de cette politique d'enrichissement.

De même, chez les enfants âgés de 1 à 13 ans et chez les adolescents en hiver une complémentation par 400 à 800 UI est souhaitable.

Chez les enfants ayant des pathologies chroniques et notamment les enfants exposés à une corticothérapie régulière ou sous anticonvulsivants, il est licite de surveiller régulièrement les concentrations sériques de vitamine D et de les supplémenter si nécessaire.

L'académie américaine de pédiatrie, pour sa part, préconise chez ces enfants un suivi trimestriel de la concentration sérique de vitamine D et biannuel de la PTH et des marqueurs osseux. [108]

➤ ***Curatif***

Le traitement du rachitisme requiert une dose de 50 000 à 200 000 UI de vitamine D (soit 2 000 à 4 000 UI/j pendant 4 à 6 semaines, soit 80.000 à 200.000 UI renouvelées au bout de 1 à 2 mois). L'apport unique a l'avantage d'éliminer une mauvaise compliance. L'administration de ces doses par voie intramusculaire doit être évitée, sauf en cas de malabsorption sévère des graisses, car la résorption est lente. Il faut éviter de prescrire des doses plus élevées du fait du risque d'hypervitaminose D, même dans les cas avec déformations osseuses importantes.

L'apport de vitamine D doit être accompagné d'un apport de calcium si la calcémie est inférieure à 2 mmol/l et si la déminéralisation du squelette est importante. Dans le premier cas, le calcium est apporté par voie intraveineuse jusqu'à normalisation de la calcémie et l'apport de vitamine D ne doit débuter que quelques heures après le début de la perfusion. Dans le deuxième cas, un apport oral de 0,5 à 1 g de calcium par jour doit être prescrit au moins pendant 1 à 3 mois ou jusqu'à normalisation de l'activité des phosphatases alcalines sériques. [10]

### **II-1-3 carence en vitamine E [3,10]**

La carence en vitamine E, rare, est liée soit à un apport insuffisant, soit à une diminution de l'absorption consécutive à une pathologie hépatique ou intestinale, l'intégrité des fonctions biliaire, pancréatique et intestinale étant nécessaire pour une absorption optimale de la vitamine E.

#### **a. Manifestations pathologiques d'une carence**

La carence en vitamine E se manifeste cliniquement par des signes hématologiques et des signes neuromusculaires et ophtalmologiques, constituant le syndrome neurodégénératif, dont les mécanismes sont encore non connus.

##### **➤ Neurologiques**

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

L'apparition de troubles cognitifs, voire d'un syndrome démentiel, a été décrite et signe la profondeur et l'ancienneté du déficit.

##### **➤ Ophtalmologiques**

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

➤ **Hématologiques**

Anémie hémolytique due à une fragilité érythrocytaire. Elle a été bien étudiée chez l'homme lors de carences expérimentales dans les années 1950 et elle est symptomatique chez le prématuré non supplémenté; elle s'accompagne d'hyperbilirubinémie et parfois de thrombocytose avec hyperagrégabilité.

Sur le plan biologique, l'anémie est régénérative avec poïkilocytose et acanthocytose.

La prédominance des manifestations cliniques dépend de l'étiologie de la carence en vitamine E. Dans l'abêtalipoprotéïnémie, les signes oculaires sont au premier plan alors que les troubles du comportement et de la personnalité ont tendance à dominer en cas d'hépatopathie cholestatique.

**b. Exploration biologique [3]**

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

Le statut est apprécié par le taux plasmatique ( $N=8,7\pm 3,7$ mg/l) [109].

Cependant, le tocophérol étant lié aux lipoprotéines, une augmentation des lipides sériques peut masquer un déficit. Ceci a été observé chez des enfants ayant une cholestase, avec un tocophérol plasmatique normal, alors que le tocophérol tissulaire était effondré et qu'existaient déjà des signes neurologiques [110]. Le rapport molaire vitamine E/apoprotéines B se situe normalement entre 6 et 9[60] et un taux plasmatique d' $\alpha$ -tocophérol supérieur ou égal à 0,8 mg/g de lipides est considéré comme satisfaisant.

### **c. Etiologies [3]**

À l'exception des anémies hémolytiques du prématuré liées la faiblesse des réserves en vitamine E du fœtus, l'absorption digestive insuffisante pendant les 3 premiers mois et la faible teneur du lait maternel en vitamine E, des déficits avérés, par carence d'apport, n'ont jamais été observés [111]. Cependant, des signes imputables à un déficit et curables par une supplémentation en vitamine E ont été rapportés dans la (MPE) [110].

L'ataxie familiale par déficit spécifique en vitamine E, due à un déficit génétique en protéine de transfert ( $\alpha$ TTP), réalise le tableau d'une ataxie de Friedreich. Dans la forme la plus sévère le tocophérol plasmatique est effondré, inférieur à 2 mg/l. Les signes débutent chez l'enfant en bas âge et s'aggravent progressivement avec déficit musculaire, ataxie, aréflexie, strabisme, rétrécissement du champ visuel, détérioration mentale, troubles du rythme cardiaque et diabète sucré. D'autres mutations donnent des tableaux moins sévères, à début plus tardif [112]. Les autres étiologies sont les malabsorptions lipidiques observées dans les entéropathies chroniques (maladie cœliaque), la mucoviscidose, les cholestases chroniques, l'abêtalipoprotéïnémie et ses variantes (hypobêtalipoprotéïnémie, maladie d'Anderson).

### **d. Traitement [3]**

Dans les maladies chroniques responsables de déficit, la supplémentation en vitamine E doit être faite à des doses permettant de normaliser son taux plasmatique. Selon les pathologies et leur sévérité, ces doses peuvent aller de 200 à 1 500 mg/j. Dans le déficit sévère en  $\alpha$ TTP on recommande 2 fois 800 mg/j. À ces doses élevées la vitamine E a une action antagoniste de la vitamine

K ; il faut donc porter une attention particulière aux risques hémorragiques en cas de prise simultanée d'antivitamine K ou d'aspirine ; une vitaminothérapie E au long cours justifie un suivi de la coagulation et une mesure périodique du temps de prothrombine.

Pour traiter l'anémie hémolytique du prématuré on recommande des posologies de 10 à 20 mg/j, sans dépasser 30 mg [60].

## **II 2-3 Carence en vitamine K**

### **a. Manifestations pathologiques d'une carence**

Un déficit en vitamine K conduit à la formation de protéines non carboxylées et inactives. Ces PIVKA passent dans la circulation ; leur taux y augmente avec la sévérité du déficit.

La prothrombine non carboxylée PIVKA 2 est un marqueur de déficit qui apparaît avant que les tests de coagulation ne soient altérés.

La fonction essentielle de la vitamine K étant d'activer les facteurs de coagulation II, VII, IX et X, sa carence entraîne un syndrome hémorragique. Le diagnostic est évoqué devant un indice international normalisé supérieur à 4, ou un temps de prothrombine supérieur ou égal à 4 fois la valeur du témoin, alors que la numération plaquettaire et le taux de fibrinogène sont normaux. Le diagnostic est confirmé par l'administration parentérale de 1 mg de vitamine K<sub>1</sub> qui normalise les tests de coagulation et/ou la présence de PIVKA dans le plasma.

Les conséquences osseuses chez l'enfant d'un déficit restent mal connues aujourd'hui.

## **b. Exploration biologique**

Chez l'enfant, le taux moyen de vitamine K<sub>1</sub> est de 0,175 µg/l [60]. Lors de déficits modérés, les tests de coagulation peuvent rester normaux ; le diagnostic repose alors sur la présence anormale de PIVKA 2 dans le plasma et des valeurs de vitamine K<sub>1</sub> inférieures à 0,1 µg/l. Les études épidémiologiques de caractère nutritionnel n'évaluent pas la vitamine K, en dehors du nouveau-né et du nourrisson, on dispose de très peu de données sur le statut en dehors de situations pathologiques.

## **c. Étiologies**

### **Maladie hémorragique néonatale par carence en vitamine K (MHNCK) [3]**

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

- La forme classique de MHNCK : fréquente avant la prophylaxie (0,25 à 1,5 %), de survenue inopinée entre j2 et j7 et extériorisée par une hémorragie le plus souvent digestive (melæna), parfois nasale, cutanée ou après circoncision. L'AM et des tétées médiocres la favorisent;

- La forme précoce : avant 24 heures de vie ; rare et favorisée par des médications maternelles ; hémorragies du scalp, cutanées, mais aussi viscérales sévères (intracrâniennes et intra-abdominales);
- La forme tardive : entre j8 et 6 mois de vie ; le plus souvent dramatique (intracrânienne) chez l'enfant en AM exclusif, souvent favorisée par une pathologie hépatique infraclinique ; elle est rare (1/15 000 à 1/20 000 en l'absence de prophylaxie).

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

Cholestases, mucoviscidose, diarrhées chroniques, traitement par cholestyramine [60].

***Certaines maladies génétiques rares dues à des mutations du gène de la  $\gamma$  glutamyl carboxylase ou de celui de la K-époxyde-réductase***

L'activité du complexe prothrombinique est inférieure à 1 % de la norme. Des doses massives de vitamine K<sub>1</sub> intramusculaires n'arrivent pas toujours à la normaliser, mais évitent les accidents hémorragiques graves [113]

**d. Traitements**

➤ ***Préventifs***

Chez le nouveau-né, le risque cancérigène de la voie intramusculaire, un moment évoqué, est complètement exclu [114]; c'est cette voie qui s'avère la plus efficace, surtout chez les enfants à risque particulier (prématurés, mères ayant pris des médicaments interférant avec la vitamine K, accouchement avec aide instrumentale) et pour prévenir les formes tardives. La dose est de 1mg.

Chez le prématuré les doses sont de 0,3 mg pour un poids inférieur à 1 000 g, 0,5 mg pour un poids entre 1000 et 1500g [61].

Chez le nouveau-né normal, sans risque particulier et ne bénéficiant pas d'un AM exclusif, la voie orale peut être utilisée

(1 ou 2 mg per os) ; quand l'enfant est allaité exclusivement au sein, elle oblige à poursuivre une supplémentation hebdomadaire (1mg) pendant 12 semaines pour prévenir les accidents tardifs.

Dans certaines pathologies, la supplémentation systématique est souhaitable suivant des modalités différentes selon les maladies ;

- Dans les cholestases chroniques des suppléments oraux de 2,5 à 5 mg 2 à 7 fois par semaine ne suffisent parfois pas à corriger le déficit et obligent à une supplémentation intramusculaire.
- Dans la mucoviscidose, une supplémentation en vitamine K (0,5 mg/j ou 10 mg/semaine) serait théoriquement justifiée en raison d'un statut vitaminique K souvent déficient, d'une ostéoporose fréquente à l'âge adulte (10 % à 30 % des cas) et d'une augmentation de l'ostéocalcine carboxylée sous l'effet d'une supplémentation, mais son efficacité sur la minéralisation osseuse n'a jamais été démontrée [115].
- Dans les déficits génétiques de la  $\gamma$  glutamyl carboxylase, des doses quotidiennes de 5 mg intramusculaires sont parfois nécessaires pour obtenir la prévention des hémorragies [116];
- Dans les déficits de la K-époxyde-réductase des doses de 5 à 10 mg par semaine peuvent suffire.

➤ **Curatifs [61,117]**

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

## **II-2 Syndromes carenciels spécifiques en vitamines hydrosolubles**

### **II-2-1 carence en vitamine B1 ou béribéri**

Pathologie rare, le béribéri touche habituellement des populations vivant dans des conditions particulièrement précaires, dépendantes d'une filière d'alimentation unique, comme, par exemple, les réfugiés vivant dans des camps [118].

Alors que cette pathologie était encore très fréquente au XIX<sup>e</sup> siècle, l'amélioration de la diversité alimentaire l'a fait pratiquement disparaître.

À Mayotte, il a fallu attendre l'épidémie infantile de 2004 [119-120] pour avoir la preuve scientifique de la présence du béribéri. En effet, entre avril et juillet 2004, 32 cas de béribéri infantiles entraînant 20 décès, tous chez des enfants allaités exclusivement au sein, ont été notifiés.

Actuellement, le bériberi reste prévalent dans pays rizicoles pauvres (Asie) et peut donner des formes graves, invalidantes, et des formes aiguës mortelles [11].

**a. Manifestations pathologiques d'une carence [3, 121]**

Le bériberi de l'enfant et du nourrisson touche surtout l'enfant de 2 à 6 mois. Il débute par des signes généraux avec perte de l'appétit, vomissements, troubles du sommeil, suivis d'une hypertonie musculaire avec pouls court et rapide.

Il peut entraîner une asystolie aiguë, brutale, avec insuffisance cardiaque aiguë, cardiomégalie, microvoltage électrique et résistance au traitement. Le décès survient en 12 à 24 heures en l'absence de traitement. Les polynévrites et l'atteinte des nerfs oculomoteurs sont plus rares chez l'enfant (Figure 26).



Cliché Dr Douangdao, Hopital Mahosot, Vientiane

- « beau bébé »
- non dénutri
- pas de fièvre
- hépatomégalie + galop
- tableau d' insuffisance cardiaque aiguë
- soudaine et inexplicable
- 50 mg de vit B1 en IM
- disparition des signes en 24h heures

**Figure 26** : photographie d'un enfant atteint de bériberi [106]

Dans les formes frustes du nourrisson, on décrit des troubles digestifs (anorexie, constipation, vomissements, cassure de la courbe pondérale) ; des signes nerveux (agitation, troubles du sommeil) ; une infiltration tégumentaire et des signes cardiaques (tachycardie, dyspnée d'effort, assourdissement des bruits du cœur, cœur globuleux à la radiographie, aplatissement des QRS à l'électrocardiogramme).

Chez l'enfant plus grand, les formes frustes se manifestent par des signes non spécifiques : asthénie, anorexie, irritabilité, confusion mentale ; la forme majeure se rapproche du tableau de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, polynévrite ou myocardite.

### **b. Exploration biologique**

Biologiquement, Pour évaluer le statut en B<sub>1</sub> on dispose de plusieurs méthodes :

- Mesure d'activité de la transcétolase érythrocytaire avant et après adjonction de TPP ; elle ne doit pas augmenter de plus de 15 % ;
- Dosage de la B<sub>1</sub> et du TPP par chromatographie isocratique beaucoup plus performante [60]; valeurs normales pour la thiamine totale érythrocytaire : 33 à 66 µg/l ; pour le TPP érythrocytaire : 32 à 34,5 µg/l (23 à 31 pour le sang total).

Le test thérapeutique est un moyen diagnostique rapide, car les symptômes cardiaques et neurologiques régressent en 48 heures après administration de vitamine B<sub>1</sub>. La réponse est souvent plus rapide que celle des dosages biologiques.

### **c. Étiologies**

#### ***Carence d'apport alimentaire***

Surtout observée en Asie du Sud-Est, elle est due à une alimentation peu variée, à base de céréales raffinées (riz poli ou farine blanche) de ce fait très appauvries en B<sub>1</sub>. Il peut s'y associer la consommation de poissons contenant une thiaminase. Le béribéri reste dans ces pays une cause importante de mortalité périnatale et infantile chez les nourrissons allaités par des mères carencées [122].

#### ***Autres étiologies***

Dans les pays industrialisés, en dehors de l'alcoolisme, cause majeure de carence en B<sub>1</sub> chez l'adulte, d'autres étiologies se rencontrent chez l'enfant : diarrhées chroniques, anorexie mentale, hémodialyse, NPE sans apport suffisant de B<sub>1</sub> [123], leucémies, lymphomes, sida, infections fébriles prolongées, certaines interventions chirurgicales digestives [60, 63,124].

Chez l'enfant, les cancers représentent l'étiologie la plus fréquente, la responsabilité portant soit sur certains médicaments interférant sur la transformation de thiamine en TPP, soit sur les troubles digestifs sévères (anorexie, vomissements), soit sur des complications infectieuses, soit enfin sur des NPE avec apport insuffisant de B<sub>1</sub> [3,125]. Des troubles de la conscience étaient présents dans 82 % des cas, des signes ophtalmologiques (ophtalmoplégie, nystagmus, ptosis) dans 68 % et une ataxie dans 21,5 % des cas. S'y associaient dans certains cas convulsions, amnésie et aphonie. [3]

### ***Vitaminodépendances génétiques***

Très rares, de transmission récessive autosomique, elles sont nombreuses pour la B<sub>1</sub>, certaines réalisant un tableau proche d'une carence d'apport, d'autres des tableaux spécifiques montrant la multiplicité des sites d'action du TPP ; leur intérêt est d'être accessibles à un traitement par B<sub>1</sub> à doses pharmacologiques [60,63].

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

Décrite chez deux frères ayant développé un tableau de maladie de Wernicke, elle a été traitée avec succès par 600 puis 100 mg/j de B<sub>1</sub> [126] .

#### ***Acidose lactique thiamine-sensible***

Elle concerne certains déficits en pyruvate-déshydrogénase répondant favorablement à des doses très élevées de B<sub>1</sub> (250 à 1800mg/j).

#### ***Leucinose thiamine-sensible***

Forme rare de leucinose sensible à la B<sub>1</sub> à des doses de 10 à 100 mg/j, cette forme s'explique par le rôle joué par le TPP dans le complexe des décarboxylases des acides a cétoniques ramifiés.

#### ***Anémie mégaloblastique thiamine-sensible***

Cette maladie associe diabète, surdité, manifestations neurologiques et cardiaques. Elle est due à l'anomalie d'un gène codant pour un transporteur de la B<sub>1</sub>. L'anémie débute dans la première année et résiste aux vitamines B<sub>9</sub> et B<sub>12</sub>, alors que la B<sub>1</sub> à des doses de 120 à 800 mg/j s'avère efficace.

### **c. Traitement**

#### ***Préventif***

Une alimentation équilibrée, l'usage de céréales complètes, assurent une prévention efficace. Dans les pays où il y a eu enrichissement systématique des farines, la prévalence de la maladie de Wernicke a été divisée par 4, 6 ans après le début de l'enrichissement [3].

#### ***Curatif***

Dans les formes frustes de l'enfant, un apport de 5 mg de vitamine B1 per os suffit, mais dans les formes graves, on propose 30 mg trois fois par jour par voie intramusculaire, voire intraveineuse en cas de myocardite suraiguë.

### **II-2-2 carence en vitamine B2**

Le tableau clinique de la carence en vitamine B2 est rare et difficile à préciser car cette carence est intriquée avec celle d'autres vitamines.

#### **a. Manifestations pathologiques d'une carence**

Ce sont des signes cutanéomuqueux, comme une dermatite séborrhéique de la face, une chéilite, une perlèche, une glossite ; des signes oculaires, photophobie, larmoiement, hypervascularisation conjonctivale qui peut envahir la cornée. L'anémie est fréquente, mais son mécanisme encore discuté : rôle direct de la B2 dans l'érythropoïèse ou déficit en fer par altération de son absorption et de sa mobilisation à partir de la ferritine. Une acidurie dicarboxylique extériorise le défaut de b-oxydation mitochondriale des acides gras. Lors de carences expérimentales il a été observé une atteinte hépatique. [3,60]

### **b. Exploration biologique**

Dans les carences sévères, on peut retrouver une anémie normochrome, normocytaire, arégénérative. Une acidose métabolique sévère avec hyperlactacidémie et excrétion accrue d'acide glutarique, régressive 48 heures après l'injection de riboflavine, a été rapportée chez des nouveau-nés prématurés alimentés en NPE [96].

La vitamine B2 peut être dosée dans le plasma (reflet de l'apport alimentaire récent), les globules rouges (une concentration inférieure à 10 µg/100 ml est signe de carence, mais c'est un signe tardif) et les urines (excrétion variable selon l'âge et les apports alimentaires récents).

Le diagnostic biologique de la carence repose sur des explorations fonctionnelles : détermination de l'activité de la glutathion réductase érythrocytaire (FAD-dépendante) avant et après adjonction de FAD. Le coefficient d'activation normal est inférieur à 1,2. D'autres méthodes d'explorations fonctionnelles existent, mais ne sont pas de pratique courante.

### **c. Étiologies**

#### **➤ Carence d'apport**

Dans les pays du tiers-monde, la carence en B2 est associée à la MPE [127]. Les carences touchent plus les groupes à risque comme les femmes enceintes; un risque malformatif est bien démontré expérimentalement mais est discuté chez l'homme en raison des carences fréquemment associées. Le nouveau-né de mère carencée l'est aussi, de même que le nourrisson allaité [128].

Dans les pays industrialisés, un déficit d'apport peut être observé chez les végétaliens ; l'importance du lait et des laitages est attestée par une étude américaine [3].

En France, l'étude INCA 1 et 2 et l'étude Fantino –0 à 3ans – [60, 99,129] n'indiquent pas que les enfants et les adolescents soient des groupes à risque.

En Angleterre, le statut en B2 est une source de préoccupation chez les adolescents; cependant, les discordances entre apports alimentaires et marqueurs biologiques suggèrent que, soit les besoins sont plus élevés qu'on ne l'a estimé, soit les seuils biochimiques de déficience sont inappropriés [128].

#### ➤ **Déficits d'origine pathologiques**

Différentes pathologies peuvent en être responsables qui sont rencontrées chez l'enfant : mucoviscidose [130], malabsorptions digestives, hémodialyse, photothérapie, NPE non supplémentée, baisse des cofacteurs flaviniques lors de l'hypothyroïdie [60,63].

#### ➤ **Vitaminodépendances**

##### *Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases (DMACD)*

Il concerne le métabolisme des acides gras, de plusieurs acides aminés et de la choline par déficit de deux flavoprotéines mitochondriales, la flavoprotéine de transfert d'électrons et la FTE ubiquinone oxydoréductase. Le tableau comporte vomissements cycliques, épisodes d'encéphalopathie aiguë et de déficit musculaire pouvant s'accompagner de myoglobinurie. Biologiquement, il existe une acidurie organique et un profil d'acylcarnitines plasmatiques caractéristique de DMACD. Un traitement par doses pharmacologiques de B2 permet de corriger manifestations cliniques et biologiques [131].

### *Déficit en glutaryl-CoA déshydrogénase*

Quelques cas de formes vitaminodépendantes ont été rapportés [132], pouvant permettre d'éviter la survenue d'une encéphalopathie sévère.

#### **d. Traitement**

. L'apport quotidien de 30 mg de vitamine B2 permet de corriger les symptômes cliniques en moins de 1 semaine. En cas de malabsorption, la riboflavine doit être administrée par voie parentérale. Il n'y a pas de toxicité de la vitamine B2, même à très forte dose. Dans les maladies héréditaires du métabolisme, des doses importantes sont nécessaires, jusqu'à 300 mg/j.

Le traitement préventif consiste à supplémenter en vitamine B2 les enfants en situation à risque : 0,03 mg/kg/j dans les NPE, 0,5 mg/kg/j lors de la photothérapie du nouveau-né.

### **II-2-3 carence en NIACINE (PP) ou pellagre**

#### **a. Manifestations pathologiques d'une carence**

La pellagre réalise le tableau des « 3D » : dermatose, diarrhée, démence (Figure 27).

Les signes cutanés sont les premiers à apparaître dans 80 % des cas. Il s'agit d'érythème des parties exposées, bilatéraux, symétriques, à limites nettes, pouvant être le siège de vésicules, de bulles et d'œdème (figure 28). Puis la peau desquame, devient brunâtre, sèche, rugueuse et atrophique.

Les signes digestifs sont une stomatite avec une muqueuse rouge, une langue œdématiée et douloureuse, une dysphagie, des gastralgies. Une diarrhée chronique ou récurrente peut devenir sanglante et constituer un signe de gravité.

Les signes neuropsychiatriques comportent d'abord des céphalées, une anxiété, des insomnies. Le tableau s'aggrave avec des hallucinations, un syndrome confusionnel, une démence. S'y associe souvent une neuropathie périphérique [3].

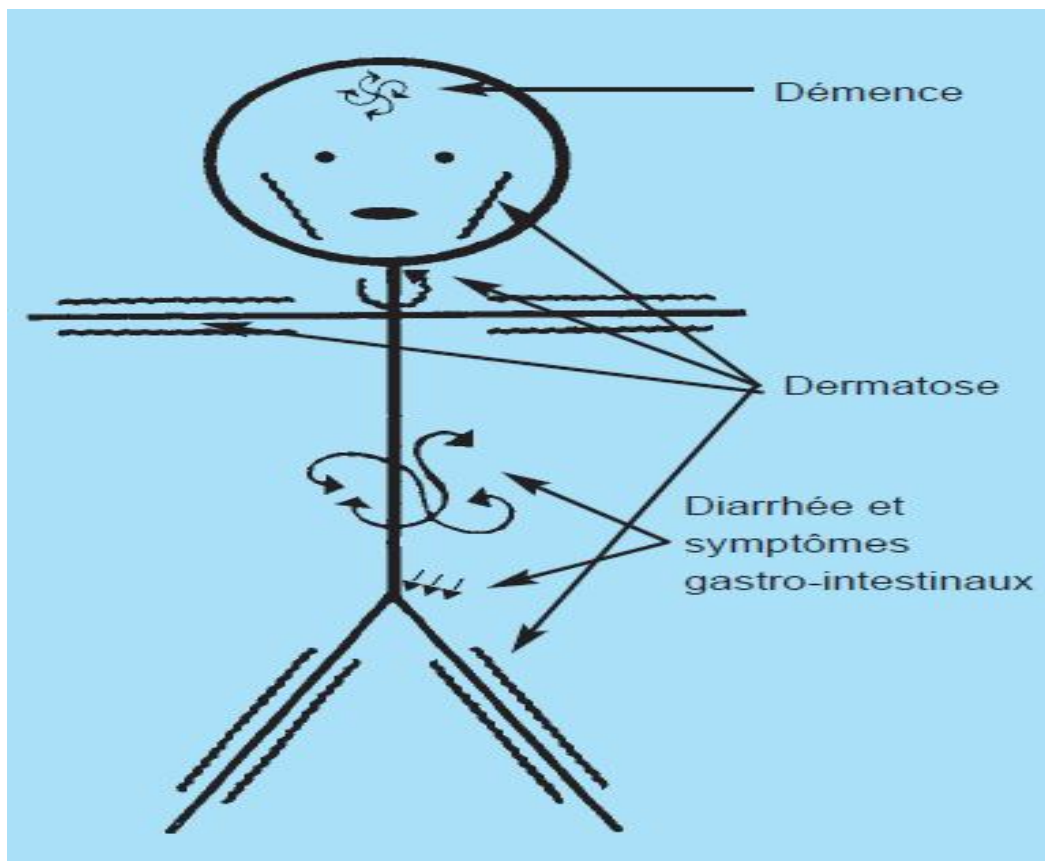


Figure 27 : signes cliniques de la pellagre [11]



**Figure 28** : Photographies des manifestations cutanées de la pellagre [133]

A : collier de Casal

B : lésions bilatérales symétriques

### **b. Exploration biologique**

Les dosages sanguins d'acide nicotinique et de nicotinamide n'ont pas d'intérêt.

On peut utiliser le dosage de métabolites urinaires comme le méthylnicotinamide ( $N > 2,4 \text{ mg}/24 \text{ h}$  ou  $> 1,6 \text{ mg/g}$  de créatinine) [60].

On peut aussi utiliser le test de charge en nicotinamide (50 à 200 mg per os) : en l'absence de déficit 50% à 60% de la dose sont excrétés dans les urines de 24 heures sous forme de différents métabolites.

Le test de charge en Tryptophane ( 2 à 5 g per os) : en l'absence de déficit on observe une excrétion urinaire de méthylnicotinamide.

La vitamine PP est rarement évaluée dans les enquêtes nutritionnelles et on dispose de peu de données sur les apports alimentaires et le statut biologique. Dans une enquête réalisée en Bourgogne, les apports étaient entre 50 % et 80 % des ANC [63].

### **c. Étiologies**

#### ***Carences d'apport***

Fréquentes dans les milieux pauvres au XIX<sup>e</sup> siècle en Espagne, Italie, France (Landes, Hautes-Pyrénées, Lauragais), dans le sud des États-Unis, elle a pratiquement disparu des pays industrialisés [134,135]. Elle reste fréquente en Inde, en Chine et en Afrique [3]. Des épidémies de pellagre surviennent dans les camps de réfugiés ou dans les populations déplacées du fait de conflits ou de catastrophes naturelles [136].

La carence d'apport se voit lors d'une alimentation très déséquilibrée, pauvre en tryptophane, notamment dans les pays où le maïs ou le millet sont les aliments de base, ou lors d'un régime artificiel mal conduit (phénylcétonurie).

### **Maladie de Hartnup**

Maladie génétique, récessive autosomique, caractérisée par une importante fuite urinaire d'acides aminés neutres dont le Tryptophane, elle est due à l'inactivité d'un transporteur situé à la membrane apicale des entérocytes et des cellules tubulaires rénales [137].

Il en résulte un tableau clinique et biologique proche de la pellagre, Le diagnostic est facilement confirmé par l'hyperaminoacidurie massive et l'hypoaminoacidémie qui ne concernent que les acides aminés neutres, dont le Tryptophane.

### ***Autres pathologies***

L'anorexie mentale, la maladie de Crohn, la maladie cœliaque, les tumeurs carcinoïdes, peuvent être responsables d'un déficit en niacine; de même, certains déficits peuvent être induits par certains médicaments comme l'isoniazide [60,63].

### **d. Traitement**

#### ***Préventif***

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

### ***Curatif***

Nicotinamide à raison de 40 à 200 mg/j jusqu'à guérison clinique en doses fractionnées per os, ou 25 mg deux à trois fois par jour par voie veineuse.

#### **II-2-4 Carence en acide pantothénique**

L'acide pantothénique étant présent dans la plupart des aliments, les carences pures sont exceptionnelles. La carence n'est pratiquement observée que dans les états de dénutrition sévère ou lors d'une NPE sans supplémentation vitaminique.

Le statut en acide pantothénique est rarement exploré. On peut utiliser le dosage de l'acide pantothénique dans le plasma, le sang total ou les urines. L'excrétion urinaire de l'acide pantothénique devient nulle au bout de 11 semaines de consommation d'une ration ne contenant pas d'acide pantothénique.

En présence de signes d'appel (faiblesse musculaire, alopecie, fragilité cutanée, douleurs abdominales, troubles de la motricité), il est justifié de traiter, sans faire de diagnostic biologique, le dosage de l'acide pantothénique dans le sang ou l'urine n'étant pas pratiqué couramment.

Dans les états de dénutrition majeure, l'acide pantothénique est administré en association à d'autres vitamines à des dose pouvant aller jusqu'à 100 mg/j.

La prévention de la carence repose sur une alimentation diversifiée, l'acide pantothénique étant présent dans un nombre élevé d'aliments courants.

En nutrition artificielle, l'acide pantothénique est associé aux autres vitamines dans les principales solutions multivitaminées injectables.

## **II-2-5 carence en vitamine B6**

Chez l'enfant, la carence en vitamine B6 est exceptionnelle car elle est abondante dans l'alimentation et en partie synthétisée par la flore intestinale.

### **a. Manifestations pathologiques d'une carence**

Les symptômes de carence en vitamine B6 sont frustes, non spécifiques et généralement intriqués à d'autres carences en vitamines B.

#### ➤ *Anomalies cutanées [138] :*

La carence en vitamine B6 s'exprime sous la forme d'une dermatose ressemblant à la dermite séborrhéique. Les lésions érythématosquameuses peuvent s'étendre aux coudes, aux cuisses et au périnée. On peut voir un intertrigo des grands plis. Plus rarement, l'éruption prend un aspect de pellagre, avec une photosensibilité et une hyperpigmentation de la face dorsale des bras, des jambes et du décolleté. La vitamine B6 intervient en effet dans la synthèse de la vitamine PP, et joue un rôle dans le métabolisme du tryptophane.

#### · *Anomalies muqueuses [138] :*

Une glossite se développe, entraînant des sensations de brûlures. La muqueuse buccale est érythémateuse de manière diffuse et peut comporter des ulcérations. Une perlèche, une chéilite et une conjonctivite peuvent aussi être présentes.

#### ➤ *Neuropsychiatriques [139]:*

Asthénie ou agitation, dépression ou irritabilité, polynévrite plus tardive, et parfois convulsions.

Les convulsions pyridoxinodépendantes débutent habituellement dans les premiers jours ou les premiers mois de vie, sont généralisées et répondent rapidement à l'administration de vitamine B6 à forte dose (50 mg intraveineux). Elles peuvent parfois être responsables de syndrome de West. Non traitées, elles peuvent entraîner un retard psychomoteur ou même le décès de l'enfant.

Certaines anomalies immunitaires, humorales et cellulaires, ont été constatées expérimentalement.

### **b. Exploration biologique**

Dosage du PLP qui est abaissé en cas de déficit en B6 ; la norme est supérieure ou égale à 45 nmol/l ; entre 20 et 45 : valeur marginale ; en dessous de 20 : déficit avéré [140]

Une anémie microcytaire hypochrome est parfois retrouvée.

Les épreuves dynamiques mesurent l'activité des transaminases (enzymes érythrocytaires vitamine B6-dépendantes) avant et après incubation avec le phosphate de pyridoxal.

En cas de carence vitaminique, le coefficient d'activation est supérieur à 2 (normal < 1,6). [96]

L'épreuve de charge en tryptophane est une autre méthode d'exploration dynamique : dans les conditions normales, elle entraîne une production de cinurénine, catabolisée par une enzyme pyridoxinodépendante. En cas de blocage de celle-ci par carence en pyridoxine, la cinurénine est transformée en acide xanthurénique, dont l'élimination urinaire est accrue : une élimination supérieure à 20 mg/24 h après absorption de 2 à 5 g de tryptophane témoigne d'une carence en vitamine B6. De même, une charge en méthionine entraîne, en cas de carence, une homocystinurie. [96]

### **c. Étiologies**

La carence a été exceptionnellement décrite chez des nourrissons nourris par des laits artificiels trop stérilisés ou enrichis à l'huile de palme, et chez des nouveau-nés allaités au lait de mère, pauvre en pyridoxine. [96]

Elle résulte plus souvent d'interactions médicamenteuses lors d'un traitement prolongé par l'isoniazide.

L'insuffisance rénale et l'hémodialyse chronique sont également des situations pouvant entraîner une carence en vitamine B6 [141].

Les maladies métaboliques héréditaires pyridoxinodépendantes résultent de mutations pouvant toucher différentes enzymes, nous ne ferons que les citer : homocystinurie (50 % des cas), hyperornithinémie (5 % des cas), acidurie xanthurénique, hyperprolinémie type 1, oxaluries types 1 et 2, hypophosphatasie, anémie sidérolastique par déficit en d-aminolévulinate synthétase (90 % des cas), convulsions pyridoxinodépendantes, convulsions pyridoxalphosphate dépendantes [142]

### **d. Traitement**

#### ➤ *Préventif*

Il repose sur une alimentation équilibrée. Dans les groupes à risque, on peut proposer une supplémentation de 10 à 50 mg/j, 8 à 10 µg/kg/j chez le nourrisson et l'enfant [63,142].

➤ *Curatif*

On utilise 5 à 10 mg/kg/j chez l'enfant [63,142]. Dans les vitaminodépendances, les doses efficaces sont très variables, de 25 à 500 mg selon les indications et les maladies. Dans les convulsions pyridoxino- et pyridoxalphosphate dépendantes on utilise le PLP [143].

### **II-2-6 carence en vitamine B8**

La carence en vitamine B8 est exceptionnelle. Elle est décrite de façon expérimentale lors de l'utilisation d'une substance antagoniste, avec apparition des signes cliniques en 3 à 4 semaines.

#### **a. Manifestations pathologiques d'une carence**

Cliniquement sont observés :

- Des signes digestifs et généraux avec asthénie, anorexie, vomissements, parfois amaigrissement ; et dans les formes sévères, accès d'acidose métabolique avec cétose, troubles de conscience puis coma ;
- Des signes cutanéomuqueux pouvant associer des rashes cutanés diffus mais fugaces, une dermatite érythématosquameuse à prédominance périonyxielle, un intertrigo fessier et cervical, des onyxis et périonyxis, une alopecie, une chéilite, une glossite et une kératoconjonctivite ;
- Des signes neuropsychiatriques avec hypotonie, ataxie, retard psychomoteur, paresthésies et parfois convulsions ou même hallucinations.

## **b. Exploration biologique**

Le débit urinaire de biotine et celui de l'acide 3-hydroxyisovalérique, un métabolite de la leucine, constituent des indicateurs précoces et sensibles de la déficience en biotine. Bien qu'aucun consensus n'existe actuellement en ce qui concerne l'exploration du statut en biotine, la recherche d'acides organiques accumulés en amont des carboxylases bloquées par le déficit en biotine est incontournable.

Munnich, en 1987, a décrit les quatre étapes du diagnostic biologique de la carence en biotine [70]:

- Recherche d'une accumulation d'acides organiques ;
- Mise en évidence du déficit en biotine par dosage de la biotiniémie ou de la mesure de l'excrétion urinaire de la biotine ; Chez l'enfant, la biotine plasmatique normale est supérieure à 0,24µg/L, et l'on parle de déficit quand elle est inférieure à 0,12 µg/L. La biotinurie normale est de 50µg/24 h, elle diminue en cas de carence [96].
- Si besoin, démonstration du déficit en carboxylases in vivo par dosage de ces enzymes dans les leucocytes ou dans les hépatocytes après biopsie du foie ;
- recherche de la cause de la carence en biotine (déficit en biotinidase mis en évidence par dosage de l'activité de la biotinidase plasmatique, déficit en holocarboxylase synthétase par dosage de cette enzyme dans les fibroblastes ou les lymphocytes, rarement cause nutritionnelle, trouble du métabolisme de la biotine).

### **c. Étiologies**

Les rares situations dans lesquelles cette carence est observée sont la NPE non supplémentée (en 3 à 6 mois chez l'enfant) et les diètes prolongées riches en blanc d'œuf cru.

Il existe également des maladies héréditaires du métabolisme de la biotine : le déficit en holocarboxylase synthétase, qui s'installe de manière aiguë dans la période néonatale, et le déficit en biotinidase qui se révèle plus tardivement et sur un mode chronique.

### **d. Traitement**

#### ➤ *Préventif*

Il repose sur une alimentation équilibrée. Dans certaines pathologies chroniques une supplémentation médicamenteuse peut être proposée (2 à 5 µg/kg/j).

Dans les maladies métaboliques génétiques le traitement peut être préventif quand le diagnostic est le fait d'un dépistage néonatal (déficit en biotinidase). Les doses à utiliser sont pharmacologiques, de 2 à 10 mg/j dans le déficit en biotinidase, 10 fois plus élevées, voire plus, dans le déficit en holocarboxylase-synthétase. [3]

#### ➤ *Curatif*

Dans les carences d'apport, les doses sont de 30 µg/kg/j chez l'enfant. Pour les maladies métaboliques génétiques, les doses peuvent aller de 10 à 100 mg/j. [3]

La biotine serait peut-être efficace dans le traitement des dermatites séborrhéiques, notamment la maladie de Leiner-Moussous et les séborrhées du cuir chevelu dites « croûtes de lait », à la dose de 5 à 10 mg/j [96].

### **II-2-7 carence en folates**

Carence vitaminique fréquente, pouvant résulter de mécanismes divers, la carence en folates se manifeste différemment selon la rapidité avec laquelle elle s'installe.

#### **a. Manifestations pathologiques d'une carence**

Dans la carence aiguë, induite par l'administration d'antifoliques, on observe des nausées, des diarrhées, des ulcérations des muqueuses buccopharyngées, une dermite d'aspect variable et une alopécie. La thrombopénie peut également être à l'origine de purpura et d'hémorragies des muqueuses.

Lors d'une carence chronique, le tableau clinique est le plus souvent mineur, associant asthénie, troubles intestinaux avec anorexie, anémie modérée, troubles du comportement ; mais il peut être plus riche avec pâleur intense, cireuse, asthénie, hyperthermie.

Alors que le tableau neuropsychiatrique associe une hypotonie, des troubles visuels et des tremblements, des troubles du sommeil et de la mémoire, parfois des convulsions.

L'anémie en elle-même peut se manifester par une dyspnée d'effort, une pâleur, un subictère, ou un souffle systolique.

Par ailleurs, différentes études suggèrent une moindre résistance aux infections, due à une diminution de l'immunité cellulaire lors de la carence en folates [3,144].

Chez la femme enceinte, une carence en folates peut entraîner un retard de croissance intra-utérin, des malformations du tube neural ou des troubles de trophicité du fœtus

### **b. Exploration Biologique**

La principale conséquence de la carence en vitamine B9 est l'anémie mégalo-blastique, qui s'installe progressivement sur 20 semaines, selon les phases séquentielles décrites par Herbert [145] :

- Troisième semaine : abaissement de la concentration plasmatique des folates avec augmentation de la taille des normoblastes médullaires ;
- Cinquième semaine : hypersegmentation des neutrophiles médullaires ;
- Septième semaine : l'hypersegmentation concerne les polynucléaires circulants;
- Dixième semaine : apparition de métamyélocytes géants et de mégalo-blastes polychromatophiles ;
- 17e semaine : abaissement des folates érythrocytaires ;
- 19e semaine : mégalo-blastose médullaire caractéristique avec asynchronisme nucléocytoplasmique ;

- 20e Semaine : apparition de l'anémie. Son caractère hyperchrome et macrocytaire classique peut être masqué par une carence martiale associée. La thrombopénie associée est fréquente et parfois une leucopénie peut être observée [146].

Le myélogramme confirme l'atteinte des trois lignées décrites ci-dessus, avec rareté des mégacaryocytes dont les noyaux sont polysegmentés.

Les folates peuvent être dosés de manière directe dans le sérum et dans les globules rouges.

Les normes varient d'un laboratoire à l'autre. Les folates érythrocytaires reflètent le niveau de réserve tissulaire ; leur concentration est comprise entre 160 et 700 µg/L de culot globulaire, des valeurs comprises entre 140 et 160 sont considérées comme marginales, des valeurs inférieures à 140 traduisent un déficit avéré [3].

Leur diminution en cas de carence est plus tardive (17 semaines) que celle des folates sériques (3 semaines), mais leur dosage est plus fiable : c'est le test le plus utilisé.

On n'utilise plus actuellement le test à l'acide formiminoglutamique après charge orale en histidine ou le test de d'U-suppression [3, 60,63].

### c. Étiologies

#### ➤ *Carences d'apport*

La carence d'apport en folates se rencontre dans les pays de malnutrition, souvent associée à une carence martiale. Dans les pays industrialisés, elle est devenue rare grâce à la supplémentation réglementaire en acide folique des aliments lactés diététiques, mais peut encore s'observer chez le prématuré, l'enfant nourri au lait de chèvre (10 % de la teneur en folates du lait humain), en cas de régimes synthétiques carencés, de NPE prolongée et non supplémentée ou d'alimentation déséquilibrée, d'autant plus s'il existe d'autres facteurs favorisants (médicaments interférents).

#### ➤ *Pathologies acquises*

Il s'agit des affections intestinales chroniques, des déficits en vitamine B12 (du fait des interactions folates-B12). Une augmentation des besoins par surconsommation de folates est observée dans les hémopathies, les hémolyses et les syndromes myéloprolifératifs, les hémodialyses.

#### ➤ *Malabsorption congénitale de folates*

Maladie autosomique récessive rare, elle est due au défaut d'un transporteur spécifique des folates couplé aux protons ; à la malabsorption s'ajoute un défaut de transfert des folates dans le système nerveux central. Le tableau associe anémie mégaloblastique, déficit immunitaire, diarrhée, convulsions et retard mental. Les folates sanguins et du liquide céphalo-rachidien sont effondrés. Si le diagnostic est fait rapidement l'administration de folates à très fortes doses s'avère efficace [147].

➤ *Autres pathologies génétiques des folates*

Nous nous contentons de citer les déficits en méthionine synthétase, en formiminoglutamate transférase, en dihydrofolate réductase, en méthylène-THF-réductase.

**d. Traitement [3,96]**

La carence d'apport se corrige avec un apport quotidien per os de 10 à 20 mg/j.

En cas de malabsorption, l'apport doit se faire par voie parentérale, à des doses plus importantes : 40 mg/j.

L'anémie mégalo-blastique secondaire à l'administration de méthotrexate est traitée par de l'acide folinique.

Le traitement préventif repose sur une alimentation équilibrée et une supplémentation en cas de situation à risque : prématurité (20 à 60 µg/100 kcal), traitements anticonvulsivants, NPE, hémolyse chronique (thalassémie majeure, drépanocytose).

L'acide folique est contre-indiqué dans l'anémie mégalo-blastique par carence en vitamine B12 car elle peut entraîner une aggravation des signes neurologiques, et au cours des syndromes prolifératifs néoplasiques, notamment les leucémies.

## **II-2-8 Carence en vitamine B12**

La carence en vitamine B12 est rare. Elle est décrite lors de troubles de l'absorption, de maladies génétiques ou lors de régimes particuliers. Elle peut être à l'origine de désordres hématologiques et neurologiques sévères.

### **a. Manifestations pathologiques d'une carence**

La symptomatologie s'installe très progressivement, associant asthénie, anorexie et retard staturopondéral ou amaigrissement.

L'anémie est généralement seulement biologique et reste souvent la seule anomalie, mais elle peut être profonde et symptomatique.

L'atteinte neurologique peut provoquer une sclérose combinée de la moelle, ou syndrome neuroanémique, atteignant les cordons postérieurs de la moelle, avec parfois syndrome cérébelleux, polyneuropathie ou névrite optique. Chez le nourrisson, elle réalise une somnolence avec irritabilité et hypotonie axiale.

L'atteinte psychiatrique est fréquente avec troubles de l'humeur et de l'affectivité, dépression, voire confusion.

La carence peut être à l'origine d'une glossite douloureuse, d'une hyperpigmentation et d'un subictère conjonctival.

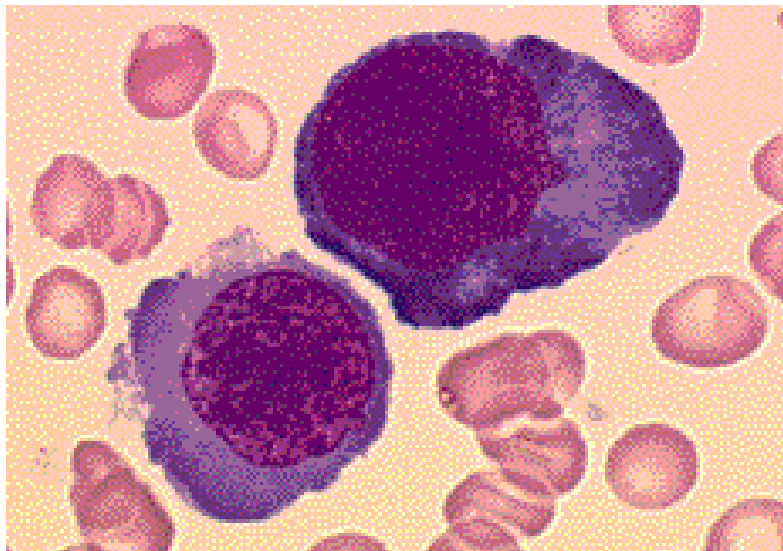
### **b. Exploration biologique**

L'anémie est macrocytaire, normochrome, arégénérative. Elle peut s'accompagner d'une leucothrombopénie avec neutrophiles hypersegmentés et métamyélocytes géants.

Il existe parfois une acidose métabolique.

Le myélogramme retrouve une mégaloblastose avec érythroblastose de grande taille et métamyélocytes géants (Figure 29).

Bien qu'il ne s'agisse pas du meilleur marqueur nutritionnel, par manque de sensibilité, le dosage de la vitamine B<sub>12</sub> plasmatique totale est le plus utilisé en clinique. Sa valeur normale va de 150 à 600 pmol/l. En dessous de 100, un déficit est certain ; entre 100 et 150 se mêlent enfants normaux et carencés. Les dosages spécifiques des différentes cobalamines permettent d'étudier les anomalies génétiques du métabolisme.



**Figure 29** : Érythroblastes mégaloblastiques (x 100) sur un frottis médullaire coloré au May-Grünwald-Giemsa (MGG).

Les dosages couplés des cobalamines, des analogues, de l'holo-TC II et de l'holo-haptocorinne mettent en évidence un déficit bien avant la baisse de la vitamine B12 sérique totale.

Les explorations fonctionnelles recherchent une augmentation de l'excrétion urinaire d'acide méthylmalonique et une homocystinurie qui s'observe dans certains cas mais qui manque de spécificité. L'absorption intestinale est évaluée par le test de Schilling.

### **c. Étiologies**

La carence d'apport est exceptionnelle, ne s'observant que lors de régime végétalien strict et prolongé, et chez les enfants nés et nourris au sein de mère suivant un tel régime. Les premiers signes apparaissent entre 3 et 6 mois [149].

La malabsorption peut se situer au niveau des différents sites de libération et d'absorption spécifiques de la vitamine B12.

À l'étage gastrique, la classique maladie de Biermer est exceptionnelle chez l'enfant. Il s'agit d'une gastrite atrophique auto-immune avec défaut de sécrétion de facteur intrinsèque.

En revanche, il peut exister chez l'enfant un déficit congénital en facteur intrinsèque ou une sécrétion d'un facteur intrinsèque inactif, maladie récessive autosomique, qui se révèle dans les premiers mois de vie.

À l'étage pancréatique, un déficit pancréatique externe, comme dans la mucoviscidose, peut entraîner un défaut d'absorption de la vitamine B12, mais l'anémie est exceptionnelle.

À l'étage intestinal, le trouble de l'absorption peut être acquis : résection iléale distale, pullulation bactérienne intestinale chronique, maladie coeliaque, maladie de Crohn, maladie de Whipple, botryocéphalose, sprue tropicale, syndrome de Zollinger-Ellison [149]. La maladie d'Imerslund-Gräsbeck, autosomique récessive, est liée à un défaut d'absorption iléale du complexe facteur intrinsèque-B12 ; elle touche l'enfant de plus de 2 ans et associe à l'anémie une protéinurie caractéristique due à une glomérulonéphrite, une hypotrophie et des troubles de comportement [96].

La carence peut être due à un défaut de transport plasmatique : déficit congénital en TCII, qui entraîne un tableau carenciel précoce (vers 2 mois), et déficit congénital en haptocorrine, sans traduction clinique.

Des anomalies héréditaires du métabolisme intracellulaire des cobalamines, de son entrée dans la cellule jusqu'à son site d'action, ont été identifiées. Les manifestations de ces différents déficits et leur sévérité sont très variables. Par exemple, le déficit en cobalamine C se manifeste très tôt par une hypotonie, une pancytopénie, une insuffisance hépatique, respiratoire et rénale avec syndrome hémolytique et urémique pouvant conduire à un décès rapide de l'enfant. Il a également été décrit comme responsable d'entéropathie exsudative [96].

Certains médicaments tels que la colchicine, néomycine et l'anti-H2 interfèrent avec la vitamine B12, mais entraînent rarement des manifestations cliniques [63].

#### **d. Traitement**

##### ➤ *Préventif*

Une alimentation diversifiée, comportant des produits d'origine animale suffit largement aux besoins. Un enrichissement systématique des farines, couplé à l'enrichissement déjà effectué en folates, est discuté en Amérique du Nord, pour améliorer l'efficacité préventive à l'égard du défaut de fermeture du tube neural [3,150] et prévenir les effets délétères de l'enrichissement isolé en folates en cas de déficit en B12 [151].

##### ➤ *Curatif*

Les carences d'apport sont traitées par l'apport de 1 mg/j per os de vitamine B12 pendant 1 semaine.

Dans les syndromes de malabsorption, une dose de 200 à 250 µg par voie parentérale tous les 2 mois est recommandée.

Si l'anémie mégaloblastique est installée, on prescrit 1 mg/j par voie parentérale pendant 10 jours, ou tant qu'existent des signes neurologiques, puis 1 mg/mois.

Dans les maladies héréditaires du métabolisme, la supplémentation se fait par voie orale, à vie, à dose élevée (1000 à 2 000 µg/j), adaptée à chaque cas.

## **II-2-8 Carence en vitamine C ou scorbut**

Elle réalise le tableau de scorbut, aussi appelé maladie de Barlow chez le nourrisson.

Le scorbut classique est devenu rare même dans le tiers-monde, Une étude faite à la Mayo Clinic (1976-2002) en a retrouvé 12 cas sur 25 ans. [3]

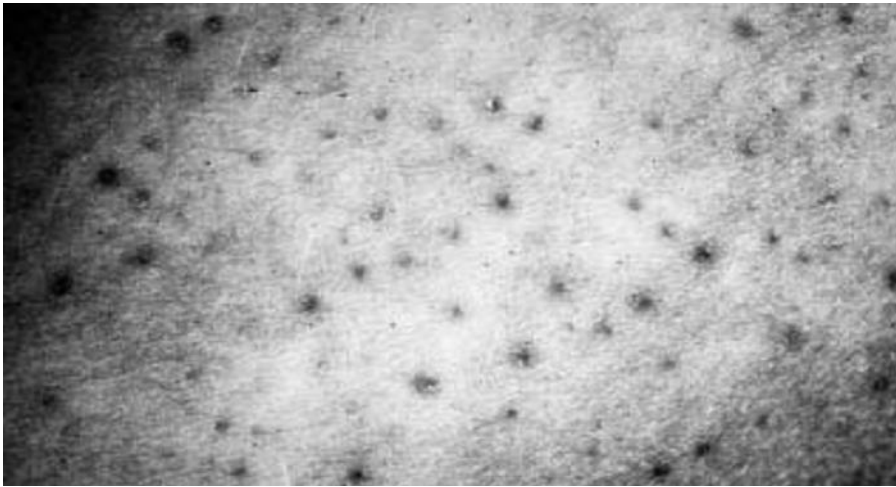
### **a. Manifestations pathologiques d'une carence**

Lors d'une diète expérimentale, les signes de carence apparaissent après 3 mois d'un régime apportant moins de 10 mg d'acide ascorbique par jour [152]. Le plus souvent, les premiers signes sont peu spécifiques : asthénie, anorexie, irritabilité, fébricule, stagnation pondérale, diarrhée.

La mauvaise synthèse du collagène entraîne rapidement des ruptures de petits vaisseaux à l'origine de pétéchies (Figure 30) et d'ecchymoses, puis d'hémorragies gingivales caractéristiques (Figure 31) et éventuellement d'hémarthrose et d'hémorragies sous-périostées.

Les douleurs osseuses et les signes inflammatoires locaux (œdème des articulations, peau luisante et tendue) peuvent bloquer les mouvements, réalisant la pseudoparalysie de Barlow.

Les cheveux peuvent prendre un aspect en « tire-bouchon ».



**Figure 30** : Pétéchies cutanées liées à une carence en vitamine C [11]



**Figure 31**: Photographie d'hémorragies gingivale au cours du scorbut[152]

Ces lésions peuvent entraîner la confusion avec un syndrome des enfants battus, d'autant plus que s'y associent hématomes et ecchymoses.

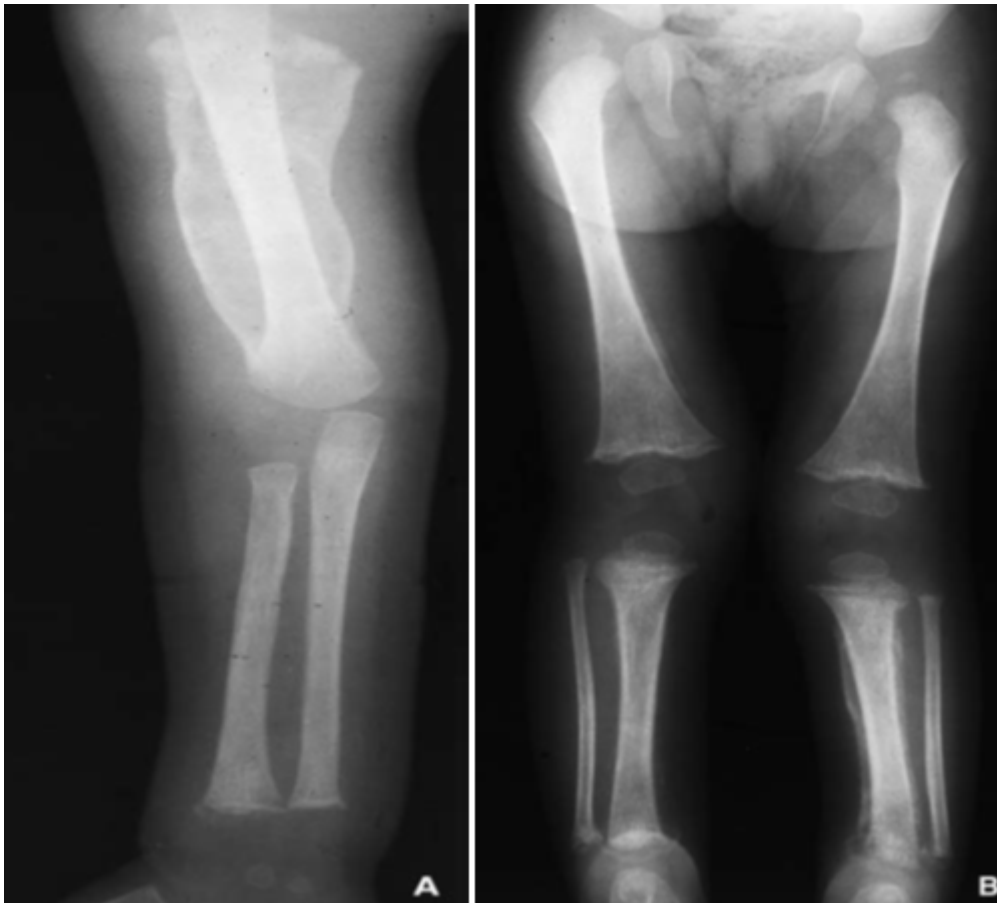
### **b. Exploration biologique**

Le taux plasmatique optimal de la vitamine C est de 10 mg/l. La concentration leucocytaire, meilleure approche du statut cellulaire, est 25 fois plus élevée que celle du plasma (20 à 40  $\mu\text{g}/10^8$  cellules) ; mais ce dosage est complexe, onéreux et très peu utilisé en pratique.

La numération sanguine retrouve une anémie hypochrome sans thrombopénie ni leucopénie.

### **c. Signes radiologiques**

Radiologiquement, la corticale des os longs est amincie, les noyaux épiphysaires ont un aspect cerclé et les hémorragies souspériostées se traduisent par des manchons périadiaphysaires.



**Figure 32** [154]: Radiographies du membre supérieur droit (A) et membres inférieurs (B)

chez un enfant de 11 mois atteint de scorbut :

Déminéralisation importante, avec corticales fines, appositions périostées bien visibles aux fémurs et aux tibias.

Appositions périostées très importantes à l'humérus droit, en rapport avec un volumineux hématome sous-périosté

#### **d. Étiologies**

Cette carence peut résulter de la diminution des apports ou de l'absorption de l'acide ascorbique, ou de l'augmentation de ses besoins ou de son élimination.

Elle est devenue exceptionnelle chez l'enfant sain, sauf chez le nourrisson de 6 à 12 mois nourri par du lait de vache sans complément de légumes et fruits frais (milieux défavorisés). Les enfants à risque sont les enfants en dialyse péritonéale ou en hémodialyse, en NPE prolongée, ou ceux qui présentent une malabsorption du grêle, ceux qui souffrent de traumatisme sévère ou de brûlure étendue, ou encore les nouveau nés et nourrissons allaités par une mère carencée en vitamine C [96].

#### **e. Traitement**

##### ➤ *Préventif*

Il repose sur une alimentation diversifiée, en particulier avec un apport suffisant de fruits et de légumes ; dans certaines pathologies (malabsorption, hémodialyse) une supplémentation peut être utile (50 à 100 mg/j).

##### ➤ *Curatif*

Le traitement par vitamine C peut se faire par voie orale ou parentérale en cas de malabsorption.

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

La vitamine C, a été proposée dans le traitement du rhume et de la grippe, mais différents travaux et une méta-analyse de Douglas et al. Publiée en 2007, n'ont pas confirmé cette efficacité [155]

### **III. EXCES VITAMINIQUES OU HYPERVITAMINOSES**

Les hypervitaminoses ont été surtout décrites pour les vitamines liposolubles dont l'excès peut être nocif et comporte un risque de toxicité. Cependant, les données existantes sont généralement pauvres chez l'enfant.

#### **III-1 Hypervitaminose A**

##### **Toxicité aiguë**

Une hypervitaminose aiguë est généralement observée après l'ingestion accidentelle de doses très élevées de vitamine A, le plus souvent supérieures à cent fois les apports conseillés : plus de 100 000 UI (30 mg) chez l'enfant [10].

L'excès de vitamine A ou l'hypervitaminose A se manifeste par : des troubles cutanés à type d'érythème, eczéma, chéilite, etc. ; des perturbations hépatiques avec hypertension portale ; des céphalées d'hypertension intracrânienne, habituellement occipitales, d'horaire matinal et accompagnées de vomissements; des douleurs osseuses [156].

Chez le nourrisson, elle se traduit par des signes d'hypertension intracrânienne : maux de tête, vomissements et torpeur. Elle peut, à long terme, aboutir à une ossification précoce des os longs et des épiphyses chez le nourrisson et entraîner, chez la femme enceinte, des anomalies de formation du fœtus [156,157].

### **Toxicité chronique**

L'intoxication chronique est plus fréquente. Les manifestations cliniques sont variées et on observe successivement : asthénie, anorexie, irritabilité ; nausées, vomissements ; sécheresse et desquamation de la peau, prurit, alopecie ; hépatomégalie, cirrhose ; œdème papillaire, diplopie ; douleurs ostéoarticulaires.

Les doses qui exposent au risque d'intoxication chronique sont supérieures à dix fois les apports conseillés, administrées pendant plusieurs semaines ou mois : plus de 10 000 UI (3mg) /j pendant plus de 2 mois chez l'enfant. L'arrêt des apports de vitamine A entraîne une amélioration des signes cliniques après quelques semaines ainsi qu'une régression totale des symptômes en quelques mois. [10]

### **III-2 Excès et hypervitaminose D**

En dehors d'une hypersensibilité, des doses très fortes de vitamine D, au moins égales à une administration prolongée de 25µg/j [10] sont nécessaires pour entraîner une intoxication. Celle-ci s'accompagne de taux très élevés de 25(OH) D, supérieurs à 85 ng/mL [158], alors que la 1,25 (OH)<sub>2</sub> D reste à des valeurs normales. À ces taux, la 25 (OH) D deviendrait directement active sur les récepteurs du calcitriol et entraînerait hypercalcémie et hypercalciurie, avec leurs conséquences pathologiques [159].

Ces intoxications ne peuvent être le fait d'une production endogène anormale, mais sont toujours secondaires à des apports oraux excessifs, souvent liés à des erreurs dans la prophylaxie médicamenteuse [20,159] ou dans le cadre d'un traitement d'une hypocalcémie ou pour des problèmes de rachitisme.

L'usage de la supplémentation systématique des laits, à raison de 400 UI/L telle qu'elle est faite aux États-Unis depuis les années 1930, paraissait dépourvu de danger. Cinquante-six cas d'hypervitaminose, secondaires à des surdosages au niveau d'une laiterie, ont été rapportés. Ils montrent la nécessité d'un contrôle réglementé de cette supplémentation [20].

Secondaires à l'hypercalcémie induite, les manifestations pathologiques comportent une asthénie, une anorexie, un amaigrissement, des troubles digestifs, des signes neurologiques à type de maux de tête avec vomissements. Une hypertension artérielle, un syndrome polyuropolydipsique et une insuffisance rénale sont également rapportés. Des lithiases urinaires peuvent aussi apparaître dans les surcharges chroniques, entrant éventuellement dans le cas d'une néphrocalcinose, tout comme des calcifications des vaisseaux (notamment en cas d'excès chez l'insuffisant rénal chronique) et du cœur et peut provoquer des anomalies de structure dentaires. La symptomatologie est parfois plus « spectaculaire » avec des convulsions par exemple [160]. Des malformations fœtales (sténose aortique) ont été rapportées chez la femme enceinte [4].

### **III-3 Hypervitaminose E**

À ce jour, il a été essentiellement signalé en cas d'excès en vitamine E ou hypervitaminose E, une asthénie et d'exceptionnels cas d'hémorragies cérébrales. Une surveillance particulière est cependant nécessaire chez les porteurs d'une hépatopathie cholestatique responsable d'une diminution de l'excrétion biliaire de vitamine E [156]

Une LS a été fixée par le Scientific Committee on Food de la Commission Européenne, elle est de [10] :

- 100 mg/j ET pour la tranche d'âge 1-3 ans,
- 120 mg/j ET pour les 4-6 ans,
- 160 mg/j ET pour les 7-10 ans,
- 220 mg/j ET pour les 11-14 ans
- Et de 260 mg/j ET pour les 15-17 ans.

(1 ET= 1 mg d' $\alpha$ -tocophérol)

### **III-4 Hypervitaminose K.**

Il n'y a pas de toxicité connue liée au surdosage en vitamine K et la LS est non déterminée. Les manifestations cliniques s'observent surtout suite aux erreurs d'administration, notamment du fait d'injections trop rapides. Il s'agit de réactions cutanées locales et parfois de manifestations respiratoires non spécifiques [161]. En pratique (situation très fréquente), des excès d'apport en vitamine K peuvent interférer avec le traitement anticoagulant par antivitamine K.

Sauf en cas d'hémorragie déclarée, la voie d'administration préférentielle de la vitamine K1 est la voie intramusculaire, bien qu'elle puisse induire des réactions locales, voire de véritables sclérodermies lombofessières en cas d'insuffisance hépatiques.

L'administration de fortes doses de vitamine K3 chez le nouveau-né a été responsable d'anémie hémolytique sévère. Le risque d'ictère nucléaire, dû à l'hyperbilirubinémie, peut être alors aggravé du fait de la compétition entre la vitamine K et la bilirubine au niveau de la conjugaison hépatique. La vitamine K synthétique est aussi contre-indiquée chez porteurs d'un déficit en glucose-6 phosphate déshydrogénase et en glutathion peroxydase, car elle est susceptible de provoquer des hyperhémolyses [10]

### **III-5 Autres hypervitaminoses**

La vitamine B1 administrée per os fait partie des vitamines pour lesquelles aucun effet secondaire n'a été rapporté.

Toutefois, de rares cas de réactions allergiques ont été signalés lors de l'injection intraveineuse de fortes doses. Des doses très élevées (plus de 5 000 mg) peuvent induire des maux de tête, des nausées, une irritabilité, une insomnie, une tachycardie et une faiblesse musculaire ; ces symptômes disparaissent après arrêt du traitement ou réduction de la dose. En France, en Europe et aux États-Unis, aucune LS n'a été fixée pour cette vitamine [70].

La vitamine B2 est très peu toxique, même à très fortes doses. Cela est dû au caractère saturable de l'absorption intestinale de la riboflavine. Pour une prise de 50 mg, les capacités d'absorption intestinale sont saturées. [70]

La vitamine B3, au-dessus d'un apport total de 50 mg/ jour, peut avoir des effets toxiques à type d'hypolipémie, de flush, ou entraîner des perturbations viscérales essentiellement hépatiques sous forme d'ictère et d'anomalie des tests hépatiques [93,162]. En revanche, il ne faut pas dépasser par voie intraveineuse la dose de 25mg par injection à cause des risques de choc anaphylactique.

Le nicotinamide est moins toxique que l'acide nicotinique.

La vitamine B5 n'est pas toxique. De fortes doses sont bien tolérées [70]

Les fortes doses de pyridoxine induisent au long cours une neuropathie. Il s'agit de troubles de la mémoire et de neuropathie périphérique [93,160].

Les différents comités d'experts ont fixé des LS très différentes. En France, en 1996, le Conseil supérieur d'hygiène publique a fixé la LS à 5 mg/j en plus de la consommation alimentaire. En 2000, le Food and Nutrition Board américain a établi un niveau d'apport maximal égal à 100 mg/j.

La biotine est parfaitement tolérée, et aucun effet secondaire n'est associé à la prise de hautes doses. [70]

Les effets secondaires induits par la vitamine B9 sont observés lors de la consommation de fortes doses d'acide folique. La consommation de doses élevées de folates alimentaires ne présente pas de toxicité. Aux États-Unis et en France, une LS (1000 µg/j) a été établie à partir de données suggérant que l'acide folique ingéré en excès peut précipiter ou exacerber une neuropathie en cas de carence en vitamine B12 [70].

La vitamine B12 est très peu toxique et les effets secondaires sont exceptionnels [70].

La toxicité de la vitamine C est mal documentée .À fortes doses, la vitamine C peut entraîner une surcharge en fer, la formation de calculs rénaux d'oxalate, une intolérance digestive et un risque d'accoutumance [93,162].



# *Conclusion*



Les vitamines sont aussi anciennes que l'humanité puisqu'elles sont un préalable à la vie animale. Pour autant, leur histoire est récente, même si quelques pratiques alimentaires nées de l'intuition et de l'expérience faisaient pressentir leur existence.

Étymologiquement, « amines nécessaires à la vie », les vitamines ont en fait des structures variées et ne sont pas toutes des amines. Ce sont des substances organiques, sans valeur énergétique propre, qui sont nécessaires à l'organisme et que l'homme ne peut synthétiser en quantité suffisante. Elles doivent être fournies par l'alimentation. Treize substances répondent à cette définition. Il s'agit d'un groupe de molécules chimiquement très hétérogènes. Ce sont des substances de faible poids moléculaire.

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

Contrairement aux nutriments habituels utilisés pour la production d'énergie ou incorporés au cours de la synthèse des constituants de l'organisme (glucides, acides aminés ou acides gras essentiels), les besoins quotidiens en vitamines ne sont que de quelques fractions de microgramme à quelques milligrammes.

Ceci est dû au fait que la plupart agissent comme des coenzymes ou des cofacteurs au cours des réactions enzymatiques. À la différence des oligoéléments, ce sont des substances organiques. Les vitamines doivent être apportées en faible quantité dans l'alimentation. Quelques vitamines font

exception car il existe pour elles d'autres sources pouvant remplacer les apports alimentaires : exposition de la peau aux UV solaires pour la vitamine D, synthèse à partir du tryptophane pour la niacine, synthèse par la flore microbienne digestive pour la vitamine K.

Les vitamines ont des rôles très importants, certains sont définis, d'autres en cours de définition. Beaucoup sont les précurseurs de coenzymes de réactions enzymatiques, ou interviennent directement dans ces réactions. D'autres interviennent dans la régulation des mitoses, l'expression des gènes, le développement embryonnaire, les fonctions immunitaires, l'hémostase, ou des dommages oxydatifs dus aux radicaux libres.

Il est habituel de classer les vitamines en deux classes selon leur solubilité : les vitamines liposolubles et les vitamines hydrosolubles.

L'absorption des vitamines liposolubles est très liée à celle des lipides dont elle suit les différentes étapes (hydrolyse intraluminaire sous l'action de la lipase pancréatique après émulsification par les sels biliaires, absorption, réestérification, incorporation dans les lipoprotéines, excrétion dans la lymphe sous forme de chylomicron). Leur absorption sera diminuée en cas de malabsorption des lipides et sensible aux modifications des lipides ingérés (par exemple l'utilisation de triglycérides à chaîne moyenne dont l'absorption préférentielle vers le sang portal est préservée en cas d'anomalie de la digestion va augmenter l'absorption des vitamines liposolubles et l'orienter également vers le sang portal et le foie). Ils sont stockés généralement au niveau du foie et du tissu adipeux

Les vitamines hydrosolubles sont surtout absorbées au niveau de l'intestin proximal. Certaines vitamines ont un site d'absorption unique (vitamine B12: iléon terminal) ce qui a des conséquences cliniques importantes.

Une partie des vitamines hydrosolubles (vitamine C, thiamine) ne peuvent pas être stockées. Un apport régulier est indispensable. L'autre partie est représentée par des vitamines telles que la vitamine B12, que l'organisme peut stocker de manière importante. Il faudra des mois de carence d'apport (régime végétalien strict) pour épuiser les réserves.

La constitution d'une carence passe par plusieurs étapes :

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

La durée de la phase infraclinique est variable et dépend largement des possibilités de stockage par rapport aux besoins quotidiens. Vitamine B12 et vitamine A peuvent être stockées abondamment dans le foie, il faudra une carence d'apport prolongée (parfois des mois) pour épuiser ces réserves. Dans d'autres cas (vitamine C, thiamine), quelques semaines seront suffisantes.

Certaines carences produisent des tableaux cliniques assez spécifiques (troubles cutanés communs aux vitamines du groupe B, rachitisme, scorbut). Malgré leur rôle central dans le métabolisme cellulaire, des carences en certaines vitamines ne s'expriment paradoxalement que par des signes non spécifiques et sans caractère majeur de gravité (par exemple : acide pantothénique).

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

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

Ces excès vitaminiques sont le plus souvent secondaires à une supplémentation vitaminique mal conduite. Cependant, les données chez l'enfant, dans ce sens, restent pauvres.



*Résumés*



## RESUME

**Titre :** Les vitamines chez l'enfant : carences et excès

**Mots clés :** Vitamines -Enfant - Carences – Excès

**Auteur :** Fatima Zohra EL HAJHOUI

Les vitamines sont des substances organiques, sans valeur énergétique propre, non synthétisées par l'organisme et qui lui sont indispensables. Seule une alimentation équilibrée assure un apport suffisant pour chacune. Certaines ont une faible source endogène insuffisante pour couvrir les besoins.

Les propriétés chimiques et physiologiques des vitamines sont très variées. Elles sont classiquement classées en deux groupes sur base de leurs propriétés de solubilité : vitamines liposolubles et hydrosolubles.

Leurs fonctions sont diverses ; beaucoup sont les précurseurs de coenzymes de réactions enzymatiques, ou interviennent directement dans ces réactions. D'autres interviennent dans la régulation des mitoses, l'expression des gènes, le développement embryonnaire, les fonctions immunitaires, l'hémostase, ou des dommages oxydatifs dus aux radicaux libres.

Des apports nutritionnels conseillés sont établis pour chacune d'entre elles en fonction de l'âge.

Les manifestations pathologiques des carences chez l'enfant sont plus fréquentes dans les pays du tiers-monde, et sont variables: cutanéomuqueuses, neuropsychiques, hématologiques, cardiaques, ophtalmologiques, immunologiques, métaboliques, ostéoarticulaires.

Le traitement des carences vitaminiques s'avère très efficace, au moyen de doses élevées administrées per os ou par voie parentérale. Dans certains cas, le traitement doit être préventif.

Les excès vitaminiques sont le plus souvent secondaires à une supplémentation vitaminique mal conduite et sont surtout l'apanage des vitamines liposolubles. Cependant, les données restent pauvres.

## SUMMARY

**Title:** Vitamins in children: deficiencies and excesses

**Key words:** Vitamins – Children – Deficiency - Excess

**Author:** Fatima Zohra El Hajhouj

Vitamins are organic substances without their own energy value, indispensable, yet not synthesized by the body. Only a balanced diet provides a sufficient amount for each input. Some have low endogenous source insufficient to cover the needs.

Chemical and physiological properties of vitamins are very various. They are conventionally classified into two main groups based on their solubility properties: Oil and water soluble vitamins. Their functions are diverse and many are precursors to the coenzymes of enzymatic reactions, or directly involved in these reactions. Others intervene in the mitosis regulation, gene expression, embryonic development, immune function, hemostasis, and oxidative damage caused by free radicals.

The recommended nutrient intakes are established according to age.

Pathological manifestations of deficiencies in children are more common in the Third World, and are variable: Mucocutaneous, neuropsychiatric, hematologic, cardiac, ophthalmic, immunological, metabolic bone and joint.

The treatment of vitamin deficiencies is very effective, by means of high doses orally or parenterally. In some cases, treatment should be preventive.

Vitamin excess is most often secondary to poor vitamin supplementation management. However, the data remain insufficient.

## ملخص

**العنوان:** الفيتامينات عند الطفل: أوجه القصور والتجاوزات  
**الكلمات الأساسية:** فيتامينات - طفل - أوجه القصور - تجاوزات  
**من طرف:** فاطمة الزهراء الهجهوج

الفيتامينات هي مواد عضوية بدون قيمة طاقية خاصة، لا تصنع من قبل الجسم ولا غنى له عنها . النظام الغذائي المتوازن هو الكفيل بضمان توفير كميات كافية لكل منها. بعضها له مصدر ذاتي غير كافي لتغطية الحاجيات.

الخواص الكيميائية و الفسيولوجية للفيتامينات جد متنوعة. عادة تصنف إلى مجموعتين على أساس خصائص ذوبانها : الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون والقابلة للذوبان في الماء. وظائفها متنوعة.جلها بشائر للإنزيمات المساعدة في التفاعلات الإنزيمية، أو تشارك مباشرة في هذه التفاعلات . وبعضها الآخر يساهم في تنظيم الانقسام، التعبير الجيني، و التطور الجنيني، و نظام المناعة، والارقاء، و الضرر التأكسدي الذي تسببه الجذور الحرة.

الكميات الغذائية الموصى من الفيتامينات موضوعة حسب السن.

أوجه القصور الفيتاميني لدى الأطفال أكثر انتشارا في العالم الثالث، وهي متعددة :جلدية مخاطية، و عصبية، و دموية، وقلبية، و بصرية، و مناعية، وأيضية، و عظمية مفصلية. علاج نقص الفيتامينات جد فعال، عن طريق جرعات عالية تتناول عن طريق الفم أو بالحقن . في بعض الحالات، يجب أن يكون العلاج وقائيا.

ارتفاع نسبة الفيتامينات في الدم راجع في معظم الأحيان لسوء استعمال مكملات الفيتامينات و تخص غالبا الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون . تجدر الإشارة أن البيانات بهذا الخصوص تبقى متواضعة.



*Bibliographie*



- [1] **Schlienger J.-L, Monnier L.** L'épopée De La Découverte Des Vitamines ,The History Of The Discovery Of Vitamins. *Médecine Des Maladies Métaboliques - Décembre 2011 - Vol. 5 - N°6.*
- [2] **SALLE B-L, DELVIN.E, CLARIS.O.** Vitamines Liposolubles Chez Le Nourisson. *Archives De Pédiatrie, 12, P 117461179.* 2005.
- [3] **Vidailhet M.** Carences Vitaminiques (Hormis La Carence En Vitamine D). *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-002-L-25.* 2010.
- [4] **Emmanuel A, Serraj K, Mecili M, Ciobanu E, Fothergill H.**Excès Vitaminiques Et Hypervitaminoses. *Mt, Vol. 16, N° 1, Janvier-Février-Mars 2010.*
- [5] **Bermond P.** Les Vitamines : Généralités. *Encycl. Méd. Chir. Paris, Thrap. 25152 A-10, 1988.*
- [6] **Ferry M.** Les Déficits Vitaminiques Et Minéraux Lors Du Vieillessement. *Médecine Et Nutrition 1999 ; N°1, Pp 9-14.*
- [7] **Lemoine A, Chanay H, Bouillot P, Cirette B.** Généralités Sur Les Vitamines, *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition,10- 541- A- 10,12p,1994.*
- [8] **SABOUNI N.** *LES VITAMINES ROLES BIOLOGIQUES, ASPECTS THERAPEUTIQUES ET DIETETIQUES, Thèse Pour L'obtention Du Doctorat En Pharmacie, N° 064/2006, Faculté De Médecine Et De Pharmacie Rabat, Maroc.*

- [9] **Azaïs-Braesco V, Carlier C, Amédée-Manesme O.** Vitamine A. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition [10-546-B-10] (1994).*
- [10] **Guilland J-C.** Vitamines Liposolubles (A, D, E Et K). *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-540-A-10, 2009.*
- [11] *La Nutrition Dans Les Pays En Développement, 518 P. S.L. :* [Http://Www.Fao.Org/DOCREP/004/W0073F/W0073F00.HTM](http://www.fao.org/docrep/004/w0073f/w0073f00.htm), 2001.
- [12] *Institute Of Medicine. Dietary Reference Intakes For Vitamin C, Vitamin E, Selenium And Carotenoids. A Report Of The Panel On Micronutrients. Washington, DC: National Academy Press, 2000.*
- [13] **Allain Pr.** *Les Médicaments - 3<sup>ème</sup> Edition.* Novembre 2000.
- [14] **WHETTALL P.** La Nutrithérapie. *Cahiers De Biothérapie N°183, P 56-58, 2003.*
- [15] **HEAD K.** Natural Thérapies For Ocular Disorders Part One: Disease Of Retina. *Alternative Medecine Review 4(5), 1999.*
- [16] **Hoffman C, Eichele C.** Retinoids In Development. *In The Retinoids: Biology, Chemistry And Medicine 2nd Edit. (Spurn MB, R.A, Goodman DE, Ed), Pp 387-442, 1994.*
- [17] **Raz Y, Kelley MW.** Retinoic Acid Signaling Is Necessary For The Development Of The Organ Of Corti. *Dev. Biol. 213 (1), P 180-193, 1999.*

- [18] **CALDER PC.** Nutrition Et Fonction Immunitaire. *Nutr. Clin. Métabol*, 15, Pp 286,97, Editions Scientifiques Et Médicales Elsevier SAS, 2001.
- [19] **VIARD JP, ZYLBERBERG H.** Nutrition, Immunité Et Maladies Infectieuses. *Encycl. Méd. Chir, Endocrinologie-Nutrition*, 10-401-A-10,8P,1996.
- [20] **Vidailhet M.** *Vitamine D Chez L'enfant.* Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques Et Médicales Elsevier SAS, Paris, Tous Droits Réservés), Pédiatrie, 4-008-A-20, 2001, 8 P. : S.N.
- [21] **Miravet L.** Vitamine D. *Endocrinologie-Nutrition [10-547-A-10]* (1993).
- [22] **MALLET E.** Vitamine D. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie*, 4-002-G-10, 2010.
- [23] **Holick MF.** Environmental Factors That Influence The Cutaneous Production Of Vitamin D. *Am Jclin Nutr* 1995; 61: 6385-6455.
- [24] **Garabedian M.** Besoins Et Stratégies De Prévention De La Carence En Vitamine D Pendant La Croissance. *Médecine Et Nutrition, Vol 39, N°2, Pp 83-87, 2003.*
- [25] **Hajjaj Hassouni N, Allali F.** Vitamine D Et Os: Implications Thérapeutiques Chez Le Sujet Agé. *Espérance Médicale. Tome 11, N°107, Pp 389-393, Juillet 2004.*
- [26] **La Tour AT, Wilhelm-Bals A, Tang EGN, Girardin E.** Le Point Sur La Vitamine D. *PAEDIATRICA, Vol.23 No.4, 2012.*

- [27] **Wuerzner G, Burnier M, Waeber B.** Hypertension And Vitamin D: Not Again. *Rev Med Suisse* 2011; 7(278); 121–4.
- [28] **Bouillon R, Van Baelen H, De Moor P.** Comparative Study Of The Affinity Of The Serum Vitamin D-Binding Protein. *J Steroid Biochem* 1980 ; 13 : 1029-1034.
- [29] **GARABEDIAN M, HOLLICK MF, DE LUCA HF, BOYLE IT.** Control Of 25 Hydroxycholecalciferol Metabolism By Parathyroid Glands. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982 ; 69 : 1673-1679.
- [30] **Cormier C.** Vitamine D Et Calcium. *Revue Du Rhumatisme* 73 (2006) 846–851.
- [31] **Amstutz V Et Al.** *Vitamin D: Update And Recommendations.* *Rev Med Suisse* 2011; 7 (319); 2332,2334–7.
- [32] **Belderbos ME Et Al.** *Cord Blood Vitamin D Deficiency Is Associated With Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis.* *Pediatrics* 2011; 127 (6); E1513–20.
- [33] **Urashima M Et Al.** *Randomized Trial Of Vitamin D Supplementation To Prevent Seasonal Influenza A In Schoolchildren.* *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (5); 1255–60.
- [34] **Martineau AR Et Al.** *Vitamine D In The Treatment Of Pulmonary Tuberculosis.* *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103 (3–5); 793–8.

- [35] **Al., Martineau AR Et.** *High-Dose Vitamin D(3) During Intensive-Phase Antimicrobial Treatment Of Pulmonary Tuberculosis: A Double-Blind Randomised Controlled Trial. Lancet 2011: 377 (9761); 242–50.*
- [36] **Mcnally JD Et Al.** *Vitamin D Deficiency In Young Children With Severe Acute Lower Respiratory Infection. Pediatr Pulmonol 2009: 44 (10); 981–8.*
- [37] **Brehm JM Et Al.** *Serum Vitamin D Levels And Severe Asthma Exacerbations In The Childhood Asthma Management Program Study. J Allergy Clin Immunol:126 (1); 52–8 E5.*
- [38] **Zipitis CS, Akobeng AK.** *Vitamin D Supplementation In Early Childhood And Risk Of Type 1 Diabetes:A Systematic Review And Meta-Analysis. Arch Dis Child 2008: 93 (6); 512–7.*
- [39] **Hypponen E Et Al.** *Intake Of Vitamin D And Risk Of Type 1 Diabetes: A Birth-Cohort Study. Lancet 2001:358 (9292); 1500–3.*
- [40] **Cutolo M Et Al.** *Vitamin D In Rheumatoid Arthritis.Autoimmun Rev 2007: 7 (1); 59–64.*
- [41] **Merlino LA Et Al.** *Vitamin D Intake Is Inversely Associated With Rheumatoid Arthritis: Results From The Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum 2004:50 (1); 72–7.*
- [42] **Oelzner P Et Al.** *Relationship Between Disease Activity And Serum Levels Of Vitamin D Metabolites And PTH In Rheumatoid Arthritis. Calcif Tissue Int 1998:62 (3); 193–8.*

- [43] **Wei MY Et Al.** *Vitamin D And Prevention Of Colorectal Adnoma: A Meta-Analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008: 17 (11); 2958–69.
- [44] **Atkinson MA, Melamed ML, Kumar J, Roy CN, Miller ER 3rd, Furth SL, Fadrowski JJ.** *Vitamin D, Race, And Risk For Anemia In Children, The Journal Of Pediatrics, Volume 164, Issue 1, Pages 153-158.e1, January 2014.*
- [45] **Dobnig H Et Al.** *Independent Association Of Low Serum 25-Hydroxyvitamin D And 1.25-Dihydroxyvitamin D Levels With All-Cause And Cardiovascular Mortality. Arch Intern Med* 2008: 168 (12);1340–9.
- [46] **Melamed ML Et Al.** *Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels And The Prevalence Of Peripheral Arterial Disease:Results From NHANES 2001 To 2004. Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2008: 28 (6); 1179–85.
- [47] **Kendrick J Et Al.** *25-Hydroxyvitamin D Deficiency Is Independently Associated With Cardiovascular Disease In The Third National Health And Nutrition Examination Survey. Atherosclerosis* 2009: 205(1); 255–60.
- [48] **Herbeth B, Nicol M.** *Vitamine E. Elsevier Masson SAS, Endocrinologie-Nutrition [10-548-A-10] (1993).*
- [49] **Cuvelier C, Dotreppe O, Istasse L.** *Chimie, Sources Alimentaires Et Dosage De La Vitamine E. Ann. Méd. Vét., 2003, 147, 315-324. 2003.*

- [50] **Bieri Jg, Mckenna Mc.** Expressing Dietary Values For Fatsoluble Vitamins . *Am J Clin Nutr* 1981 ; 34 : 289-295.
- [51] **BERMOND P.** Vitamine E. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris); Thérapeutique, 25152-E-20,1992.*
- [52] **Feki M, Souissi M, Mebazza A.** La Vitamine E: Structure,Métabolisme Et Fonctions. *Annales De Médecine Interne(Paris), Vol 152,N°6,2001.*
- [53] **FRIEDRISCH W.** Vitamins. Walter De Gruyter. Berlin, New York. 1988.
- [54] **Machlin LJ.** Vitamin E. In : Machlin LJ (Ed). Handbook Of Vitamins. Nutritional,Biochemical And Clinical Aspects. Marcel Dekker Inc. New York, Basel. 1984 ; Pp 99-145.
- [55] **Parker RS.** Dietary And Biochemical Aspects Of Vitamin E. In : Advances In Food An Nutrition Research. Academic Press Inc. London. 1989 ; 33 : 157-232.
- [56] **Burton Gw, Ingold Ku.** Vitamin E As An In Vitro And In Vivo Antioxydant. *Ann NY Acad Sci* 1989 ; 570 : 7-22.
- [57] **Chazan Jb, Szulc M.** Radicaux Libres Et Vitamine E. *Cah Nutr Diet* 1987 ; 22: 66-76.
- [58] **Diplock AT, Machlin LJ, Packer L .**Vitamin E : Biochemistry And Health Implications. *Ann NY Acad Sci* 1989 ; 570 : 1-6.

- [59] **Doucet J, Doucet B, Guliana J-M.** Les Radicaux Libres En Médecine Interne. *Le Concours Médical*, 111, 25, Pp 2161-2164, 1989.
- [60] **Guilland JC, Herbeth B, Le Moel G.** Les Vitamines. *Paris: Bioforma; 2007 (359p).*
- [61] **Van Winckel M, De Bruyne R, Van De Velde S.** Vitamin K, An Update For The Pediatrician. *Eur J Pediatr* 2009;168:127-34.
- [62] **Lecrecq M, Guillaumont M, Sann L.** Vitamine K. *EMC (Paris France), Endocrinologie-Nutrition, 10-549-A-10, 4p, 1993.*
- [63] **Le Grusse J, Watier B.** Les Vitamines. Données Biochimiques, Nutritionnelles Et Cliniques. *Neully Sur Seine: Laboratoires Roche Nicholas; 1993 (295p).*
- [64] **Van Abel M, Hoenderop JG, Van Der Kemp AW, Van Leeuwen JP, Bindels RJ.** Regulation Of The Epithelial Ca<sup>2+</sup> Channels In Small Intestine As Studied By Quantitative Mrna Detection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G78-G85.
- [65] **Coxam V, Davicco MJ, Wauquier F, Y Wittran Y.** Vitamine K Et Physiologie Osseuse. *Cahiers De Nutrition Et De Diététique (2009) 44, 163—172.*
- [66] **Guillaumont.M.** Actualités Sur La Vitamine K. Oléagineux, Corps Gras, Lipides, Vol 7, N°3, Pp 276-279, 2000.
- [67] **Pressac M, F Moussa F.** Vitamine K Et Os: Quelle Relation? *Immino Analyse Et Biologie Spécialisée, Vol 18, N°5, Pp 242-247, 2003.*

- [68] **Bermond P.** Vitamine B1. EMC (*Elsevier Masson SAS, Paris*), Thérapeutique, 4, 3, 03, Fasc. 25152 B-20.
- [69] **Bourgeay-Causse M.** Thiamine. EMC (*Elsevier Masson SAS, Paris*), Endocrinologie-Nutrition [10-542-A-05] (1993).
- [70] **Guilland J-C.** Vitamines Hydrosolubles (I). Thiamine, Riboflavine, Niacine, Acide Pantothénique, Vitamine B6 Et Biotine. EMC (*Elsevier Masson SAS, Paris*), Endocrinologie-Nutrition 2012;9(4):1-27 [Article 10-546-A-10].
- [71] **Lequeu B.** Vitamine B2. EMC (*Elsevier Masson SAS, Paris*) Endocrinologie-Nutrition, 10-543-A-10, 4p, 1993.
- [72] **Fayol V.** Vitamine PP. EMC (*Elsevier Masson SAS, Paris*) Endocrinologie-Nutrition [10-544-A-10] (1993).
- [73] **Guilland J-C.** Vitamine B5. EMC (*Elsevier Masson SAS, Paris*) Endocrinologie-Nutrition [10-545-A-10] (1994).
- [74] **J.C.Guilland, A.Lemoine.** Vitamine B6. EMC (*Elsevier Masson SAS, Paris*), Endocrinologie-Nutrition, 10-545-B-10, 1994, 6p.
- [75] **Lemoine A, Chanay H, Bouillot P Et Cirette B.** Biotine. EMC (*Elsevier Masson SAS, Paris*) Endocrinologie-Nutrition, 10-545-C-10, 3 P, 1995.
- [76] **Guilland J-C.** Vitamines Hydrosolubles (II). Vitamines B9, B12 Et C. EMC (*Elsevier Masson SAS, Paris*) Endocrinologie-Nutrition 2013;10(1):1-18 [Article 10-546-A-11].

- [77] **Zittoun J, Poitier DE Courcy G.** Acide Folique. EMC (*Elsevier Masson SAS, Paris*), Hématologie,13-001-G-10,Endocrinologie-Nutrition,10-550-A-10,4p,1996.
- [78] **Gueant J-L, Lambert D, Schohn H, Nicolas. JP.** Cobalamines (Vitamine B12). EMC (*Elsevier Masson SAS, Paris*), Endocrinologie-Nutrition,10-551-A-10, Hématologie, 13-001-D-10,4p,1996.
- [79] **Favier JC, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg M.** Répertoire Général Des Aliments. Table De Composition. Paris: Tec & Doc, Lavoisier; 1995.
- [80] **Martin A.** Apports Nutritionnels Conseillés Pour La Population Française. Paris: Tec & Doc, Lavoisier; 2001.
- [81] **Souci SW, Fachman W, Kraut H.** La Composition Des Aliments. Tableaux Des Valeurs Nutritives. Stuttgart: Mederham Scientific Publishers; 1994.
- [82] **Duggan CP, Westra SJ, Rosenberg AE.***Case 23-2007: A 9 Year-Old Boy With Bone Pain, Rash And Gingival Hypertrophy. N Engl J Med 2007;357: 392-400.*
- [83] **Chepda T, Perier C, Chamson A.** *Effets Pro Et Anti-Oxydants De L'ascorbate. Nutr Clin Metab 1999;13:115-20.*
- [84] **Rougereau A.***Vitamine C.EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition [10-546-A-10] (1993)*

- [85] **Goldman Et, Gilman A.** *The Pharmacological Basis Of Therapeutics (6th Ed).* Mcmillan Co. New York. 1980.
- [86] **Poitier De Courcy G, Frelut MI, Fricker J, Martin A, DUPIN H.** Besoins Nutritionnels Et Apports Conseillés Pour La Satisfaction De Ces Besoins. *Encycl. Méd. Chir, Endocrinologie-Nutrition, 10-308- A- 10, P32, 2003.*
- [87] **Martin A,** *Apports Nutritionnels Conseillés.* Paris: Editions Tec & Doc/Lavoisier; 2001. 605p.
- [88] **Dupin H, Abraham J, Giachetti I.** *Apports nutritionnels conseillés pour la population française.* Paris: CNRS/CNERNA. Tec et Doc, Lavoisier; 1992. 146p.
- [89] **Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, National Research Council.** Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington, DC: The National Academies Press, 2006.
- [90] *Dietary Reference Intakes For Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, And Fluoride. . A report of the panel on micronutrients. Institute of medicine. Washington DC: National Academy Press, 1997.*
- [91] *Dietary Reference Intakes For Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin And Choline. A report of the panel on micronutrients. Institute of medicine. Washington, DC: National Academy Press; 1998.*
- [92] *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenium, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc: A Report of the Panel on Micronutrients. Washington, DC: National Academy Press; 2001.*

- [93] **Russell RM.** Vitamin and Trace Mineral Deficiency And Excess. In : **Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Isselbacher KJ,** Editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th Ed. New York: The Mcgraw-Hill Companies; 2005. P.403–11.
- [94] **A., Lemoine.** *Vitamines Dans La Pratique Clinique De Tous Les Jours. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique De Médecine, 3-0890, 1998, 7 P.*
- [95] **Birlouez I, Cals M-J, Covi G, Dauvergne A, Faure H, Fayol V, Galabert C, Guéant J-L, Guilland J-C, Herbeth B, Herberg S, Jardel A, Jeandel C, Léger C, Le Moël G, Lemoine A, Rousselot D, Thérond P, Vidailhet M.** Carences Vitaminiques Et Dénutritions. *Annales De Biologie Clinique. Volume 60, Numéro 4, 443-50, Juillet - Août 2002, Dossier : Vitamines Et Biofacteurs.*
- [96] **Joubert F, Hammoud C, Chevallier B.** *Carences Vitaminiques (Hormis La Carence En Vitamine D). Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques Et Médicales Elsevier SAS, Paris, Tous Droits Réservés), Pédiatrie, 4-056-A-10, 2000, 15 P.*
- [97] **Mercier M, Pascal G, Azais-Braesco V.** Méthodes D'évaluation Du Statut En Vitamine A Chez L'homme. *Méd Nutr 1990;26:291-301.*
- [98] **Uvier M, Lioret S, Vanrullen I, Boclé JC, Boutron-Ruault MC, Berta JL, Et Al.** Vitamin And Mineral Inadequacy In The French Population: Estimation And Application For The Optimization Of Food Fortification. *Int J Vitam Nutr Res 2006;76:343-51.*

- [99] **Fantino M, Gourmet E.** Apports Nutritionnels En France En 2005, Chez Les Enfants Non Allaités De Moins De 36 Mois. *Arch Pediatr* 2008;15: 34s-45s.
- [100] **Darboe MK, Turnham DI, Morgan G.** Effectiveness Of An Early Scheme Of High Dose Of Vitamin A Versus Standard WHO Protocol In Gambian Mothers And Infants: A Randomized Controlled Trial. *Lancet* 2007;369: 2088-96.
- [101] **Winzenberg TM Et Al.** *Vitamin D Supplementation For Improving Bone Mineral Density In Children. Cochrane Database Syst Rev* 2010 (10); CD006944.
- [102] **Kreiter SR Et Al.** *Nutritional Rickets In African American Breast-Fed Infants. J Pediatr* 2000: 137 (2);153–7.
- [103] **Holick MF Et Al.** *Evaluation, Treatment, And Prevention Of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab* 2011: 96 (7); 1911–30.
- [104] **Sullivan SS Et Al.** *Adolescent Girls In Maine Are At Risk For Vitamin D Insufficiency. J Am Diet Assoc* 2005: 105 (6); 971–4.
- [105] **Bacchetta J Et Al.** *The Influence Of Glomerular Filtration Rate And Age On Fibroblast Growth Factor 23 Serum Levels In Pediatric Chronic Kidney Disease. J Clin Endocrinol Metab* 2010: 95; 1741–8.
- [106] **Oukaha Z.** *Principales Maladies Nutritionnelles Chez L'enfant. Thèse Pour L'obtention Du Doctorat En Médecine. N°253/2013. Faculté De Médecine Et De Pharmacie De Rabat, Maroc.*

- [107] **Sagna Y, Ouédraogo DD, Dao F, Diallo O, Tiéno H, Guira O, Traoré LO, Drabo YJ.***Le Rachitisme Carentiel : Une Observation Au Burkina Faso. Med Sante Trop 2013 ; 23 : 104-107. Doi : 10.1684/Mst.2013.0144.*
- [108] **Bacchetta J, Ranchinb B, Dubourgc L, Cochat P.***Vitamin D Revisited: A Cornerstone Of Health? Elsevier Masson SAS. Archives De Pédiatrie 2010;17:1687-1695.*
- [109] **Eggermont E.***Recent Advances In Vitamin E Metabolism And Deficiency. Eur J Pediatr 2006;165:429-34.*
- [110] **Traber MG, Frei B, Beckman JS.***Vitamin E Revisited: Do New Data Validate Benefits For Chronic Disease Prevention? Curr Opin Lipidol 2008;19:30-8.*
- [111] **Brigelius-Flohé R, Kelly FJ, Salonen JT.***The European Perspective On Vitamin E: Current Knowledge And Future Research. Am J Clin Nutr 2002; 76:703-16.*
- [112] **Schuelke M.***Ataxia with Vitamin E Deficiency.**In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews. Initial Posting: May 20, 2005; Last Update: June 27, 2013*
- [113] **Oldenburg J, Marinova M, Müller-Reible C.***The Vitamin K Cycle. Vitam Horm 2008;78:35-62.*
- [114] **Shearer MJ.***Vitamin K Deficiency (VDKB) In Early Infancy. Blood Rev. 2009;23:49-59.*

- [115] **Sermet-Gaudelus I, Castanet M, Retsch-Bogart C.** *Update On Cystic Fibrosis-Related Bone Disease: A Special Focus On Children. Pediatr Respir Rev 2009;10:134-42.*
- [116] **Oldenburg J, Marinova M, Müller-Reible C.** *The Vitamin K Cycle. Vitam Horm 2008;78:35-62.*
- [117] **Salem N, Monastiri K, Bacha K, Guirat N, Sboui H, Jaidane S, Skouri H, Snoussi N.** *Syndromes hémorragiques du nouveau-né Blood Rev 2009;23:49-59.*
- [118] **McGready R, Simpson JA, Cho T, Dubowitz L, Changbumrung S, Bohm V Et Al.** *Postpartum Thiamine Deficiency In A Karen Displaced Population. Am J Clin Nutr 2001; 74(6):808-13.*
- [119] **E, Goulois.** *Shoshin Bériberi A Mayotte : Etude Rétrospective De 35 Cas Au Cours D'une Epidémie Infantile En 2004. Thèse De Médecine 2005, Université De Bourgogne, Dijon.*
- [120] **Quatresous I, Tajahmady A, Sissoko D.** *Épidémie De Bériberi Infantile A Mayotte, Rapport D'investigation 25 Mai–25 Juin 2004, 58 P. Invs SaintMaurice*  
*<http://Opac.Invs.Sante.Fr/Index.Php?Lvl=Noticedisplay&Id=5909>.*
- [121] **Moulina P, Cinq-Fraisb C, Gangloffc C, Peyred M, Seguelad P-E, Charpentiera S, Cascarignya F, Alcouffec F, Periquetb B, Dulacd Y, Acard P.** *Bériberi du nourrisson : à propos d'un cas. Archives de Pédiatrie. Volume 21, Issue 4, Avrril 2014, Pages 392–395.*

- [122] **Debuse PJ.** *Shoshin Beri-Beri In An Infant Of A Thiamine-Deficient Mother. Acta Paediatr* 1992;81:723-4.
- [123] **Francini-Pesenti F, Brocadello F, Manara R.** *Wernicke's Syndrome During Parenteral Feeding: Not An Unusual Complication. Nutrition* 2009; 25:142-6.
- [124] **Singleton CK, Martin PR.** *Molecular Mechanisms Of Thiamine Utilization. Curr Mol Med* 2001;1:197-207.
- [125] **Vasconcelos MM, Silva KP, Vidal G.** *Early Diagnosis Of Pediatric Wernicke's Encephalopathy. Pediatr Neurol* 1999;20:289-94.
- [126] **Kono S, Miyajima H, Yoshida K, Togawa A, Shirakawa K, Suzuki H.** *Mutations In A Thiamine-Transporter Gene And Wernicke's-Like Encephalopathy. N Engl J Med* 2009;360:1792-4.
- [127] **Capo-Chichi C, Feillet F, Guéant JL.** *Concentrations Of Riboflavin And Related Organic Acids In Children With Protein-Energy Malnutrition. Am J Clin Nutr* 2000;71:978-86.
- [128] **HJ., Powers.** *Riboflavin (Vitamin B2) And Health. Am J Clin Nutr* 2003; 77:1352-60.
- [129] **Touvier M, Lioret S, Vanrullen I, Boclé JC, Boutron-Ruault MC, Berta JL, Et AL.** *Vitamin And Mineral Inadequacy In The French Population: Estimation And Application For The Optimization Of Food Fortification. Int J Vitam Nutr Res* 2006;76:343-51.

- [130] **Mc Cabe H.** *Riboflavin Deficiency In Cystic Fibrosis: Three Cases. J Hum Nutr Diet* 2001;14:365-70.
- [131] **Olsen RKJ, Olpin SE, Andrejen BS.** *ETF DH Mutations As A Major Cause Of Riboflavin-Responsive Multiple Acyl-Coa Dehydrogenation Deficiency. Brain* 2007;130:2045-54.
- [132] **Chalmers RA, Bain MD, Zschoke J.** *Riboflavin Responsive Glutaryl-Coa Dehydrogenase Deficiency. Mol Genet Metab* 2006;88:29-37.
- [133] **Malfait P, Dillon J-C, Brodel A, Begkoyian G, Etchegorry MG, Malenga G, Hakewill P, Moren A.** *Pellagre et rations alimentaires pauvres en niacine parmi les réfugiés mozambicains au Malawi. Cahiers d'études et de recherches francophones / Santé . Volume 2, Numéro 6, 403-8, Novembre-Décembre 1992, Étude originale.*
- [134] **Semba RD.** *Théophile Roussel And The Elimination Of Pellagra From 19th Century France. Nutrition* 2000;16:231-3.
- [135] **Park YK, Sempos CT, Barton CN.** *Effectiveness Of Food Fortification In The United-States: The Case Of Pellagra. Am J Public Health* 2000;90:727-38.
- [136] **Baquet S, Guillaume F, Van Egmond K, Ibañez F.** *Pellagra Outbreak In Kuito, Angola. Lancet* 2000;355:1829-30.
- [137] **Kraut JA, Sachs G.** *Hartnup Disorder: Unraveling The Mystery. Trends Pharmacol Sci* 2005;26:53-5.
- [138] **Scrivener Y.** *Dermatoses Carentielles. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques Et Médicales Elsevier SAS, Paris, Tous Droits Réservés), Dermatologie, 98-870-A-10, 2003, 9 P.*

- [139] **Axerold AE.***Immune processes In Vitamin Deficiency Status.* *Am Clin J Nutr* 1971 ; 24 : 265-271.
- [140] **Morris MS, Picciano MF, Jacques PF.***Plasma Pyridoxal 5'phosphate In The US Population: The National Health And Nutrition Examination Survey, 2003-2004.* *Am J Clin Nutr* 2008;87:1446-54.
- [141] **Munnich A, Cormier-Daire V.***Les Vitamines B1, B2, B6 Et B8.* In : *Traité De Nutrition Pédiatrique.* Paris : Maloine, 1993 : 254-272.
- [142] **Clayton PT.***B6-Responsive Disorders: A Model Of Vitamin Dependency.* *J Inher Metab Dis* 2006;29:317-26.
- [143] **Pearl PL.***New Treatment Paradigms In Neonatal Metabolic Epilepsies.* *J Inher Metab Dis* 2009;32:204-13.
- [144] **Bonnet-Gadlos M, Navarro J, Belas F, Traineau R.***Déficit Immunitaire Au Cours Des Anémies Nutritionnelles.* *Ann Pédiatr* 1982 ; 29 : 25.
- [145] **Herbert V.***Experimental Nutritional Folate Deficiency In Man.* *Trans Assoc Am Phys* 1962 ; 75 : 307-320.
- [146] **Navarro J, Putet G.***Acide Folique.* In : *Traité De Nutrition Pédiatrique.* Paris : Maloine, 1993 : 280-285.
- [147] **Min SH, Young S, Kard GI.***The Clinical Course And The Genetic Defect In The PCFT Gene In A 27 Year-Old Woman With Hereditary Folate Malabsorption.* *J Pediatr* 2008;153:435-7.

- [148] **Arlet JB, Besson C, Perivier S, Damaj G, Valensi F, Hermine O, Varet B.***Evolution Favorable A Long Terme Du Déficit Congénital En Transcobalamine II A Propos D'un Patient De 28 Ans, Hématologie. Volume 7, Numéro 5, 377-81, Septembre - Octobre 2001, Cas Anatomoclinique*
- [149] **Navarro J, Vidailhet M.***Vitamine B12. In : Traité De Nutrition Pédiatrique. Paris : Maloine, 1993 : 273-279.*
- [150] **Ray JG, Wyatt PR, Thompson MD.***Vitamin B12 And The Risk Of Neural Tube Defects In A Folic-Acid-Fortified Population. Epidemiology 2007; 18:362-6.*
- [151] **Comité De Nutrition De La Société Française De Pédiatrie.** *Prévention Par L'acide Folique Des Défauts De Fermeture Du Tube Neural : La Question N'est Toujours Pas Réglée. Arch Pediatr 2008;15:1223-31.*
- [152] **Hodges RE, Hood J, Canham JE, Sauberlich HE, Baker EM.***Clinical Manifestations Of Ascorbic Acid Deficiency In Man. Am J Clin Nutr 1971 ; 24 : 432-443.*
- [153] **Adam blatner, M.D.** *Lecture 5: DISCOVERING NUTRITIONAL DEFICIENCY DISEASES. In: Stories In The History Of Medicine Posted On Web Site August 4, 2010.*  
**<http://www.blatner.com/adam/consctransf/historyofmedicine/5-deficiencydiseases/5-deficdis.html>**

- [154] **Adamsbaum C., Merzoug V., Cohen P.-A., Kalifa G.** *Imagerie Du Syndrome De Sévices A Enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-002-G-40, 2007.*
- [155] **Deruelle F, Baron B.** *Vitamin C: Its Supplementation Necessary For Optimal Health. J Altern Complement Med 2008;14:1291-8.*
- [156] **Sauvant P, Azais-Braesco V.** *Vitamines Liposolubles. In : Basdevant A, Laville M, Lerebours E, Eds. Traité De Nutrition Clinique De L'adulte. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2001 : 183-93.*
- [157] **Sporn MB, Roberts AB.** *Introduction. In : Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS, Eds. The Retinoids: Biology, Chemistry And Medicine. New York : Raven Press, 1994 : 1-3.*
- [158] **Vieth R.** *Vitamin D Supplementation, 25-Hydroxyvitamin D Concentrations And Safety. Am J Clin Nutr 1999 ; 69 : 842-856.*
- [159] **Vidailhet M.** *Intoxication Et Hypersensibilité A La Vitamine D Chez Le Jeune Enfant. In : Journées Parisiennes De Pédiatrie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1991 : 77-79.*
- [160] **Serraj K, Federici L, Ciobanu E, Andrès E.** *Les Carences Vitaminiques : Du Symptôme Au Traitement. Med Ther 2008 ; 13 : 411-20.*
- [161] **Furie B.** *Vitamin K: Metabolism And Disorders. In : Hoffman R, Benz EJ, Et Al., Eds. Hematology: Basic Principles And Practice. New York, NY : Churchill Livingstone, Inc, 2000 : 1958-62.*
- [162] **Potier De Courcy G.** *Vitamines Hydrosolubles. In : Basdevant A, Laville M, Lerebours E, Eds. Traité De Nutrition Clinique De L'adulte. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2001 : 196-211.*

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
  - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
  - < وأن أمارس مهنتي بوانح من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
  - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
  - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
  - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
  - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
  - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
  - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
  - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

## الفيتامينات عند الطفل: أوجه القصور والتجاوزات

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

الآنسة : فاطمة الزهراء المجهوم

المردادة في 19 غشت 1987 بسلا

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: فيتامينات - طفل - أوجه القصور - تجاوزات.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهييلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: فاطمة منصوري

أستاذة في علم التشريح الدقيق

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الإحيائية