

## Cours n°11 : Vitamines et micronutriments

*Le professeur a conscience que ce cours fait un peu catalogue, c'est pourquoi il a mis en gras dans les diapos les points importants à bien connaître (en gras aussi dans la ronéo). Le professeur a ajouté que tous les petits détails ne sont pas apprendre par cœur.*

*Ce qu'il faut retenir :*

- *Définitions (micronutriments, oligo-éléments, vitamines)*
- *Distinguer les vitamines liposolubles et hydrosolubles et comprendre à partir de ces propriétés les différences de métabolisme entre les deux classes et les conséquences pathologiques*
- *Connaître les grandes fonctions biologiques attribuables aux vitamines*
- *Principales fonctions et modes d'action (en gras) des vitamines et types d'atteinte engendrés par les carences*
- *Connaître les vitamines et oligo-éléments impliqués dans le stress oxydant*
- *Connaître les principaux rôles et mécanismes d'action des oligo-éléments*

## Sommaire

- I. Introduction
- II. Les vitamines
  - A. Généralités
  - B. Carences
  - C. Relation entre structure et métabolisme
  - D. Origine
    - 1) Vitamines hydrosolubles
    - 2) Vitamines liposolubles
  - E. Métabolisme
    - 1) Vitamines hydrosolubles
    - 2) Vitamines liposolubles
  - F. Mode d'action
    - 1) Vitamines hydrosolubles
    - 2) Vitamines liposolubles
- III. Les oligo-éléments
  - A. Généralités
  - B. Mécanismes d'action
  - C. Métabolisme
- IV. Conclusion

## I) Introduction

Il existe deux types de nutriments : les macronutriments (protides, glucides, lipides qui apportent de l'énergie sous forme de **calories**) et les micronutriments (qui ont un caractère essentiel mais qui n'apportent pas d'énergie).

Les micronutriments sont constitués de vitamines (= molécules organiques composées de carbone, d'azote..) et des oligoéléments (= minéraux).

**L'étude des micronutriments** a permis de nombreux progrès dans la connaissance du fonctionnement des enzymes, de l'hormonologie, de l'immunologie et de la biologie moléculaire.

Les micronutriments peuvent se définir de manière quantitative : ils sont apportés en faible quantité (de ug à mg). Ils sont indispensables à la vie, et c'est lors d'état de carence que les rôles biologiques et le caractère indispensable des nutriments ont été mis en évidence.

Il existe deux catégories de troubles de la nutrition :

- Les troubles quantitatifs (les calories) *qui ne seront pas traités dans ce cours*
- Les troubles **qualitatifs** (les carences)

Les micronutriments n'ont pas de valeurs énergétiques. La majorité des micronutriments ne sont pas synthétisés, mais sont apportés par l'alimentation (il s'agit donc d'un apport exogène).

Leurs rôles biologiques sont extrêmement variés :

- Ils peuvent jouer le rôle de cofacteurs enzymatiques (important dans le métabolisme)
- Ils peuvent également avoir un rôle structural moléculaire
- Enfin, certains peuvent être des messagers (hormones, ou facteurs de transcription par exemple)

## II) Les vitamines

### A. Généralités

Etymologiquement, les vitamines sont des « Amines Vitales ». *Cependant, toutes les vitamines ne sont pas des amines.*

Les vitamines sont apportées par l'alimentation. Certaines d'entre elles vont être synthétisées par l'organisme mais généralement cette synthèse endogène est insuffisante.

Ce sont des molécules organiques avec des hétérogénéités de structure souvent complexes, qui possèdent de nombreux rôles (précurseurs des coenzymes entre autres.)

Leurs besoins quotidiens sont de l'ordre du ug au mg.

Elles se divisent en 2 groupes selon leur solubilité dans l'eau et les graisses : (*à bien connaître, car c'est de là que découle leur métabolisme*)

- Vitamines hydrosolubles : C, B1, B2, B6, B9, B12, PP
- Vitamines liposolubles : A, D, E, K

Leur métabolisme est composé de plusieurs étapes :

- **L'absorption**, qui dépend de mécanismes plus ou moins spécifiques notamment pour les vitamines hydrosolubles (les vitamines liposolubles seront absorbées avec les graisses)
- **La diffusion**, qui correspond à la distribution des graisses dans l'organisme, se fait par différents transports.
- **Le stockage**, important pour palier aux carences (la vitamine C n'est pas stockée, la vitamine B1 très peu alors que la vitamine B12 peut être stockée pendant des années)
- **Le métabolisme** : les vitamines sont souvent absorbées sous formes de précurseurs inactifs qui vont être transformés dans les tissus, au niveau du foie ou de l'intestin (entérocytes)
- **L'élimination**, selon leur hydro/liposolubilité

Les principaux rôles biologiques des vitamines sont :

- cofacteur ou coenzyme
- transporteur de protons ou d'électrons
- antioxydant (les vitamines sont impliquées dans la lutte contre le stress oxydant dans la mesure où elles sont capables de piéger les espèces radicalaires notamment grâce aux échanges de protons et d'électrons)
- stabilisateur de membrane (les vitamines protègent les membranes des peroxydations lipidiques)
- Messager (en tant qu'hormones ou facteurs de transcription)

## B. Carences

**Les carences vitaminiques sont rares dans les pays industrialisés**

**Cependant, il existe des facteurs de risques des carences vitaminiques**

- **Personnes âgées** (troubles du métabolisme), **nourrissons** (métabolisme immature)
- **Pathologie intestinale et malabsorption chronique** (problème d'intégrité de la muqueuse intestinale, ou problème d'absorption des graisses par exemple)
- **Alcoolisme chronique**, caractérisé par une malabsorption et des troubles du métabolisme hépatique
- Nutrition parentérale
- Patients sous diurétiques, dont l'élimination des vitamines hydrosolubles est plus rapide
- Diverses causes comme des chirurgies gastriques, le SIDA, la grossesse
- Changement d'alimentation imposé dans un pays en voie de développement
- Régime particulier, comme les végétariens qui présentent une carence en vitamine B12 (normalement apportée par la viande)

## C. Relation entre structure et métabolisme

Les vitamines possèdent des structures complexes, très hétérogènes, et n'ont donc pas de point commun au niveau de leur structure.

Les vitamines hydrosolubles possèdent des groupements polaires, contrairement aux vitamines liposolubles qui n'en possèdent que très peu. Celles-ci quant à elles possèdent de grands cycles et de grandes chaînes carbonées.

Leur structure va être particulièrement liée à leur fonction :

- Premier exemple : les vitamines C, A, E, B2 et PP possèdent une structure qui leur permettent d'échanger des électrons et donc de lutter contre le stress oxydant.
- Deuxième exemple : la structure de B2 et PP leur permet la production d'intermédiaires actifs. B2 et PP sont des précurseurs d'enzyme d'oxydo-réduction.

#### D. Origine

##### 1. Les vitamines hydrosolubles

- **L'acide ascorbique (vitamine C)** provient particulièrement des fruits frais, ainsi que du chou, des épinards et de la pomme de terre.

- **La Thiamine B1** a été la première vitamine découverte qui a été isolée de la cuticule de riz

- Les vitamines du groupe B sont présentes dans les levures, les céréales, les tissus animaux (foie, abats) et les champignons

- **Les vitamines B2, B8, B9** peuvent également être synthétisées par la flore intestinale (*point très important selon le professeur*). Il s'agit donc d'un apport endogène qui doit être cependant complété par l'alimentation, car la synthèse n'est pas suffisante.

- **La vitamine B12**, quant à elle, est d'origine animale uniquement (les végétariens et végétaliens ainsi que les nouveaux nés allaités par des mères végétaliennes sont carencés en vitamine B12)

##### 2. Les vitamines liposolubles

- La vitamine A (rétinol) possède une origine essentiellement végétale qui est la  $\beta$ -carotène (ou la pro-vitamine A) apportée par les carottes, le chou, les épinards. Elle possède également une origine animale qui est l'ester de rétinol apporté par le foie, le beurre, le lait, les œufs, l'huile, le poisson etc.

- La vitamine D possède tout d'abord 2 origines alimentaires : **l'origine animale est le cholécalciférol (D3)** et provient de l'huile de foie de morue, des poissons gras, du foie, du jaune d'œuf et du lait, **l'origine végétale est l'ergocalciférol (D2)**.

La vitamine D peut également être synthétisée. **Cette synthèse endogène représente l'apport le plus important en vitamine D (60-70%)**. La synthèse se fait à partir du cholestérol dans les cellules profondes de l'épiderme (photolyse du 7-déhydrocholestérol sous l'action des UV)

- La vitamine E est présente dans les huiles végétales, les céréales, les légumes verts, les poissons gras.

- La vitamine K est présente dans les légumes verts et les tissus animaux (comme le foie). Elle est également synthétisée par la flore bactérienne (qui est un apport non négligeable)

## E. Métabolisme

### 1. Les vitamines hydrosolubles

**Les vitamines hydrosolubles sont pour la plupart absorbées par un transporteur actif des cellules intestinales** (si les transporteurs actifs sont saturés, l'organisme va avoir recours à la diffusion passive). **Puis celles-ci vont acquérir leur forme active dans les tissus** (et particulièrement dans le foie), sauf la vitamine C.

**A la différence des vitamines liposolubles, les vitamines hydrosolubles vont être très peu stockées. La réserve est donc souvent limitée ce qui augmente le risque d'hypovitaminose.**

En revanche, leur caractère hydrosoluble facilite leur **excrétion rénale** (c'est à dire dans les urines), sous forme inchangée ou sous forme de métabolites. **Il n'y a donc pas de risque d'hypervitaminose pour les vitamines hydrosolubles.**

- 1<sup>er</sup> exemple : La vitamine C

1) *Absorption* : elle est absorbée majoritairement par un transporteur actif « Sodium Vitamin C Transporteur 1 et 2 » au niveau de l'intestin, et minoritairement par diffusion passive grâce à la DHA (dihydroascorbate)

2) *Métabolisme* : la vitamine C pénètre ensuite dans la cellule par des transporteurs actifs (SVCT1 et 2), ainsi que par des transporteurs Glut (transporteurs spécifiques du glucose)

3) *Elimination* : Son élimination est rénale et se fait sous forme inchangée ou sous forme de métabolites (comme l'acide oxalique)

- 2<sup>e</sup> exemple : la vitamine B1

1) *Absorption* : elle est absorbée dans le duodénum et l'intestin grêle par un **transporteur actif** et par diffusion passive (entrée dans la cellule intestinale par phosphorylation et déphosphorylation)

2) *Métabolisme* : La vitamine B1 est transformée dans les cellules hépatiques en **Thiamine Pyrophosphate (qui est une thiamine diphosphaté = forme active)** ou en Thiamine TriPhosphate. Ses réserves sont très limitées (prédominance dans le foie, le cerveau, les reins et cœur)

3) *Elimination* : **Son élimination est rénale.**

Cependant, il existe quelques exceptions :

- La vitamine B3 ou PP (Niacine) est partiellement **synthétisée dans le foie (synthèse endogène)** à partir du tryptophane (dépendant de B6)
- La vitamine B12 est prise en charge dans le tube digestif par un **facteur intrinsèque** (protéine sécrétée par l'estomac). Elle est absorbée dans l'intestin via la Cubuline/amnionless par endocytose et est transportée dans la circulation par la **transcobalamine II**. Une des caractéristiques importantes de la vitamine B12 est qu'elle peut être **stockée dans le foie pendant très longtemps (3 ans)**. **Son métabolisme est intracellulaire** : la méthylcobalamine (MeCbl) est un cofacteur de la méthionine synthase et la 5<sup>e</sup> désoxycobalamine intramitochondriale est un cofacteur de la MethylmalonylCoA mutase.

## 2. Les vitamines liposolubles

**Pour les vitamines liposolubles, l'absorption et la digestion sont étroitement liées à celle des lipides, ce qui induit un risque d'hypovitaminose (dûe à une malabsorption par exemple). Leur élimination est biliaire (≠ rénale), il y a donc un risque d'hypervitaminose.**

### - Vitamine A (rétinol) :

- *Absorption* : elle est absorbée de manière active dans l'intestin sous forme de **micelles lipidiques**. Certaines protéines présentes dans l'entérocyte (CRBP II : cellular retinol binding protein II) vont prendre en charge le rétinol et celui-ci va ensuite subir une trans-esterification en palmitate.
- *Distribution* : La vitamine A est distribuée dans l'organisme via les chylomicrons et la VLDL (very low density lipoprotein) jusqu'au foie et est prise en charge par le **Retinol Binding protein (RBP)**. Le stockage de la vitamine A dans le foie est donc très important (90%), toutes les pathologies hépatiques vont affecter ce stockage hépatique. Le rétinol va ensuite être excrété dans la circulation et se lier à l'albumine. L'ensemble rétinol-RBP-préalbumine se fixera alors sur son récepteur membranaire afin d'être internalisé.
- *Elimination* : elle subira une oxydation, une glucuro-conjugaison avant d'être éliminée par excrétion biliaire.

### - Vitamine D :

- La vitamine D active (=calcitriol) est issue de 2 hydroxylations :
  - Une hydroxylation sur C25 dans le foie qui permet d'obtenir du 25-OH vitamine D (25-Hydroxy-vitamineD)
  - Une deuxième hydroxylation sur C1 dans le rein qui permet d'obtenir du 1,25(OH)<sub>2</sub> Vit D = calcitriol
- La forme circulante majoritaire est le 25(OH)D3

### - Vitamine E

- **Son absorption et sa digestion sont étroitement liées à celle des lipides.**
- La phase micellaire est nécessaire.
- La vitamine E va circuler via les **chylomicrons** et être distribuée dans tous les tissus (foie+++ , tissus adipeux, hypophyse, surrénales, utérus et testicules.)

### - Vitamine K

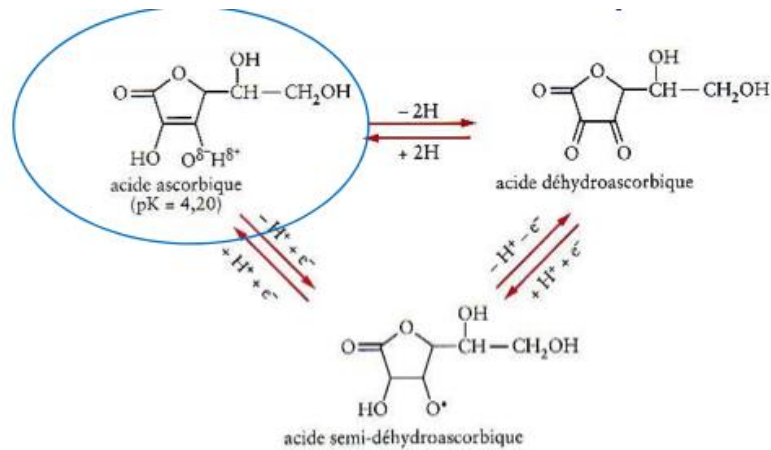
- Liaison aux protéines plasmatiques (VLDL)
- Elle subit un cycle entéro-hépatique important

## F. Mode d'action

### 1. Les vitamines hydrosolubles

#### 1) Vitamine C (acide ascorbique) :

Par des échanges d'électrons et des réactions d'oxydo-réduction, l'acide ascorbique peut se transformer en acide déhydroascorbique, ou en acide semi-déhydroascorbique.



En raison de sa capacité à échanger les électrons, **la vitamine C a un pouvoir oxydant important**. Elle **conserve l'intégrité des membranes** et peut également être le cofacteur de réactions d'hydroxylation. Enfin, la vitamine C active plusieurs voies métaboliques (tissus conjonctifs, vaisseaux sanguins).

- Rôle d'antioxydant

- Piège les espèces réactives dérivées de l'oxygène : OH, O<sub>2</sub><sup>-</sup>
- Piège les espèces réactives dérivées de l'azote
- Régénère d'autres molécules anti-oxydantes comme le Glutathion et la vitamine E

- Rôle dans les réactions d'hydroxylation

→ **Synthèse du collagène** : la vitamine C participe aux réactions d'hydroxylation des lysines et des prolines. L'hydroxylysine et l'hydroxyproline stabilisent la triple hélice du collagène. La Vitamine C est donc importante dans la structure du collagène (le collagène constitue la matrice extracellulaire, endothélium vasculaire, c'est une molécule structurale très importante).

→ **Synthèse des catécholamines** : la Vit C est le cofacteur avec le cuivre de la Dopamine hydroxylase qui synthétise la noradrénaline.

→ Synthèse des corticostéroïdes (Vitamine C +++ dans corticosurrénales)

→ Synthèse de la carnitine

→ **Catabolisme** de la phénylalanine et de la tyrosine

→ Activation des hormones peptidiques

→ Cofacteur d'hydroxylases dépendantes des cytochromes CYP450 qui permettent les réactions de **détoxication**

- Autres rôles

- **Rôle dans la réponse immunitaire** : rôle dans la synthèse d'anticorps (permet la formation de cystéines réduites) et rôle dans la mobilité et la protection des leucocytes

- Rôle dans le métabolisme du fer : rôle dans l'absorption intestinale et dans la répartition dans l'organisme

- Rôle dans le métabolisme de l'histamine

- Rôle dans le métabolisme des nitrosamines : inhibition de leur formation



La carence en vitamine C s'appelle le Scorbut. Il existe deux types de Scorbut :

- **Le scorbut de l'adulte** caractérisé par un déficit de synthèse du collagène qui se manifeste par des lésions cutanées (papules hyperkératosiques, érythème, purpura), des saignements gingivaux voire des déchaussements des dents, des hémorragies sous cutanées et intramusculaires, des oedèmes des membres inférieurs, neuropathie et hémorragie cérébrale
- **Le scorbut infantile** (Maladie de Barlow), très rare et caractérisé par une perte d'appétit, chute de poids et apathie.

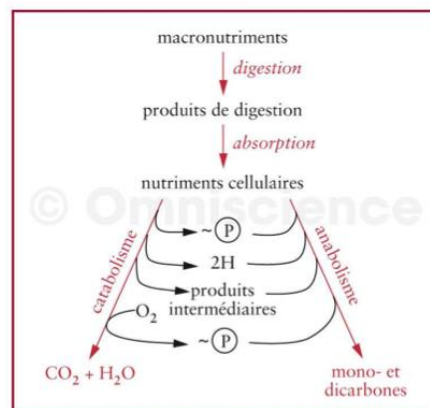
**L'hypovitaminose** est un autre type de carence plus souvent rencontré dans nos pays et est associée à une **asthénie, un amaigrissement et une sensibilité aux infections**.

Les sujets à risque de carence sont :

- Les alcooliques chroniques
- Les personnes âgées
- Les nourrissons sous alimentation artificielle (nourris au lait industriel)
- Femmes enceintes

## 2) Les vitamines B

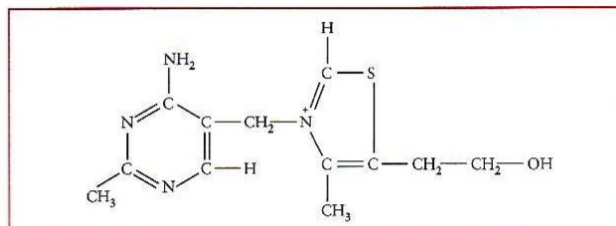
Elles sont les précurseurs de coenzymes. Les vitamines B sont donc indispensables aux réactions enzymatiques. Elles sont impliquées à plusieurs niveaux du métabolisme énergétique (cycle de Krebs par exemple).



*Chimie, biochimie et biologie moléculaire, B. Sablonnière et al., Omniscience, 2010*

### - Vitamine B1 (Thiamine)

*(Je rappelle pour les plus fous que les formules ne sont pas à apprendre par coeur)*



Noyau pyrimidique

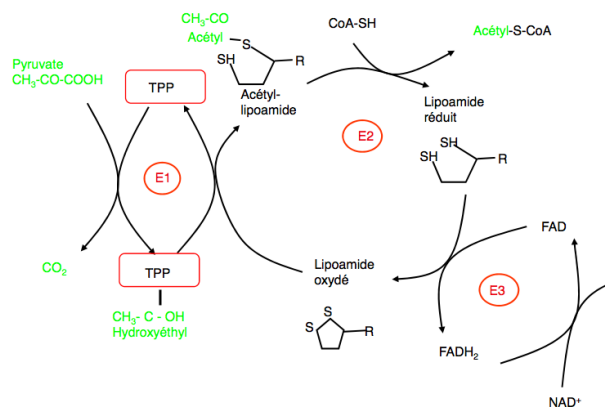
Noyau thiazole

La vitamine B1 est composée d'un noyau pyrimidique et d'un noyau thiazole.

### ➤ Fonction

Sa forme active est la Thiamine PyroPhosphate (TPP), coenzyme important dans le **métabolisme énergétique**. La TPP est impliquée dans la voie des pentoses (transcétolase  $Mg^{2+}$ ), mais principalement dans les réactions enzymatiques des **décarboxylases des acides  $\alpha$ -cétoniques**. Les principales décarboxylases sont : **la pyruvate déshydrogénase, l' $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase** et la déshydrogénase des acides aminés ramifiés tels que la Valine, la Leucine et l'Isoleucine. Ces enzymes jouent un rôle dans le complexe enzymatique E1, E2, E3. Dans ce complexe, la TPP est le cofacteur de l'enzyme E1 qui catalyse la décarboxylation du pyruvate.

### Mécanisme d'action de la PDH TPP-dépendante



Une autre forme de la vitamine B1, qui est la Thiamine TriPhosphate, est impliquée dans la neuromodulation.

### ➤ Carence

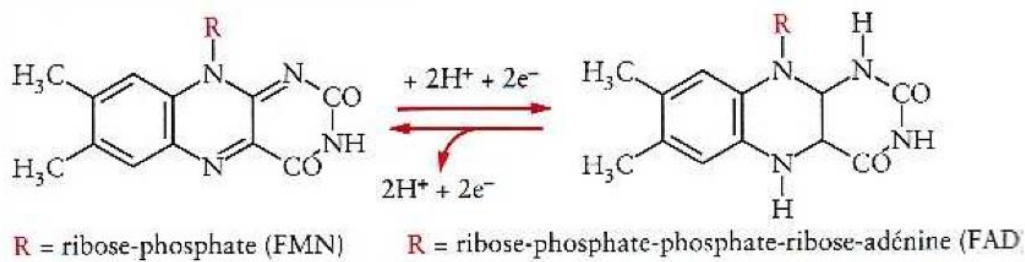
**La maladie de Béri-Béri** est la première maladie carencielle en vitamine B1 qui a permis de mettre en évidence cette vitamine. Elle est caractérisée par une **diminution d'ATP et une accumulation de lactate**. Elle entraîne également des **troubles neurologiques** (car le cerveau est un organe très sensible au manque d'énergie), plus ou moins associés à des **atteintes cardiovasculaires**. Dans certains cas, on peut aussi remarquer de la fatigue, une fonte musculaire, une perte d'appétit, et un amaigrissement.

Un autre type de carence est l'Encéphalopathie de Gayet Wernicke qui est une **atteinte neurologique** avec évolution irréversible sans traitement.

Certaines personnes en réanimation sous nutrition parentérale sans vitamine B1 sont tombées dans un coma inexplicé. La vitamine B1 est donc importante lors de nutrition parentérale.

Certains poissons crus contiennent des Thiaminases qui détruisent la vitamine B1 et entraînent donc des carences.

## - Vitamine B2 (Riboflavine)



### ➤ Rôle général

La vitamine B2 est le précurseur des coenzymes d'oxydo-réduction FAD et FMN (intervenant dans le catabolisme énergétique)

### ➤ Rôles biologiques

Cette vitamine intervient dans les **réactions redox et le transport d'électrons** dans le cycle de Krebs, la chaîne respiratoire, la bêta oxydation des acides gras, dans le catabolisme des acides aminés ramifiés... Elle est le cofacteur des **déshydrogénases (comme la succinate déshydrogénase)**. Elle participe à rendre actives B6 et B9 et a également un rôle de cofacteur de la glutathion reductase (importante pour la défense anti-oxydante). Enfin, la riboflavine permet la synthèse des purines (hypoxanthine → xanthine).

### ➤ Rôles physiologiques et physiopathologiques

- Développement fœtal
- Hématopoïèse : mobilisation du fer
- Développement gastro-intestinal
- Neurodégénérescence
- Cancer
- Maladies cardiovasculaires (rôle anti-oxydant)
- Vision

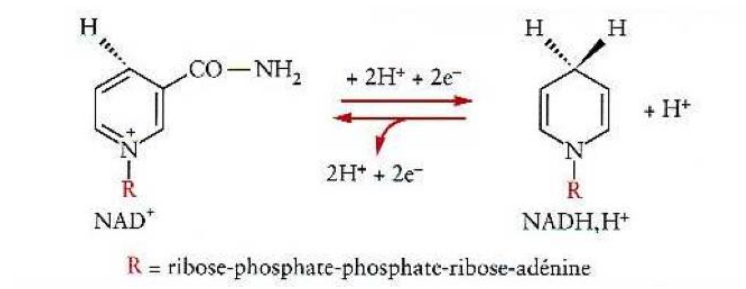
### ➤ Carence

Les carences apparaissent assez rapidement en 3-4 mois d'apports faibles. Les impacts de cette carence peuvent être de plusieurs types : signes cutanéomuqueux (dermite séborrhéique, chéilite, perlèche), signes oculaires (larmoiement, photobie, cataracte, opacification cornéenne), ou bien anémies pour les tissus à renouvellement continu.

### ➤ Maladies

Les maladies héréditaires du métabolisme sont des maladies génétiques qui peuvent illustrer le rôle du FAD. C'est le cas du déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénase à FAD, qui sont une famille de déshydrogénase ayant en commun une protéine, la « Electron Transfer Protein » et lorsque le gène codant pour cette protéine est absent, la maladie va simuler une carence en FAD.

## - Nicotinamide (vitamine PP ou B3 = niacine)



### ➤ Rôles biologiques

**Cette enzyme participe aux réactions d'oxydo-réduction** et est le précurseur des coenzymes d'oxydo-réduction « NAD<sup>+</sup> » et « NADP<sup>+</sup> ».

→ Le NAD est un accepteur de protons H<sup>+</sup> et d'électrons et est impliqué dans le **catabolisme énergétique mitochondrial** (les H<sup>+</sup> vont être source d'alimentation de la glycolyse, la bêta-oxydation, et le cycle de Krebs)

→ Le NADH, H<sup>+</sup> est un donneur de protons H<sup>+</sup> et d'électrons (**donneur d'électrons à la chaîne respiratoire mitochondriale**) et possède un pouvoir réducteur important.

→ Le NADP/NADPH est un couple d'oxydo-réduction cytoplasmique et a un rôle de **donneur de protons H<sup>+</sup> dans les réactions de l'anabolisme** telle que la biosynthèse d'acides gras ou de cholestérol). **Il protège également la cellule du stress oxydant et protège ses membranes en participant à la régénération du glutathion réduit.** La régénération du NADPH est possible par la voie des pentoses.

D'une manière générale, les couples NAD<sup>+</sup>/NADH, H<sup>+</sup> et NADP/NADPH est le reflet de l'équilibre Redox de la cellule.

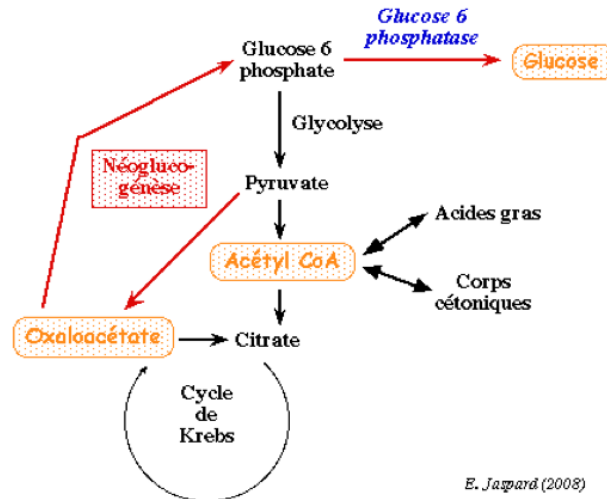
### ➤ Carence

La carence en vitamine PP s'appelle la **Pellagre** (PP= Pellagra préventive) et cette maladie est caractérisée par une **dermite** avec desquamation (peau brunâtre, sèche, rugueuse). Elle possède plusieurs autres signes cliniques : asthénie, anorexie, amaigrissement, vertiges, céphalées, troubles psychologiques, ainsi que des troubles digestifs, des stomatites, glossites et gastralgies essentiellement dû à une atteinte des muqueuses

## - Vitamine B5 ou Acide Pantothénique

### ➤ Rôle

La vitamine B5 est le précurseur de l'Acyl Carrier Protein impliqué dans la synthèse des acides gras. Elle a également un rôle de précurseur du coenzyme A et participe donc à la formation d'intermédiaires métaboliques activés (par formation de liaison thioester) comme l'Acétyl-Coa (malonyl CoA, Acétoacétyl-CoA), Propionyl-CoA et Succinyl-CoA.

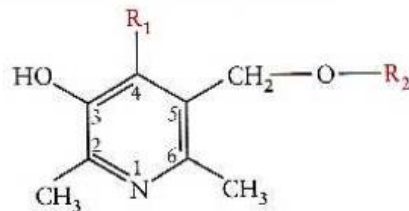


Ce schéma permet de montrer l'importance de l'Acétyl-CoA dans le métabolisme cellulaire.

➤ Carence

La carence en B5 n'existe pas (ou en tout cas n'a jamais été définie).

- Vitamine B6 (Pyridoxine) et dérivés

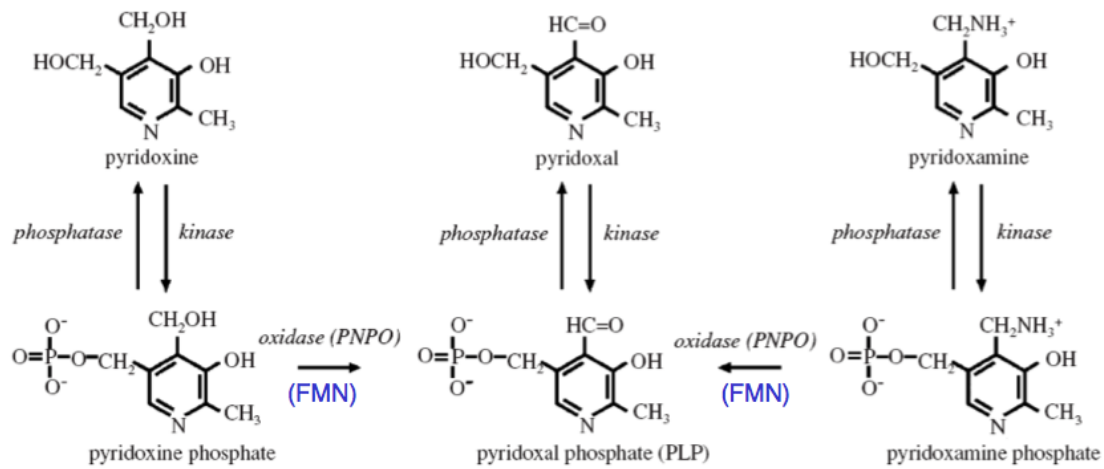


Nom	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
pyridoxine (PN)	CH <sub>2</sub> OH	H
pyridoxine-5'-phosphate (PNP)	CH <sub>2</sub> OH	H <sub>2</sub> PO <sub>3</sub>
pyridoxal (PL)	CHO	H
pyridoxal-5'-phosphate (PLP)	CHO	H <sub>2</sub> PO <sub>3</sub>
pyridoxamine (PM)	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
pyridoxamine-5'-phosphate (PMP)	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> PO <sub>3</sub>
acide pyridoxique (PA)	COOH	H

La vitamine B6 en elle-même est la pyridoxine, tandis que la forme active est le phosphate de pyridoxal (pyridoxal-5'-phosphate).

➤ Rôle

La vitamine B6 est le précurseur du coenzyme du Phosphate de pyridoxal et des ses dérivés.

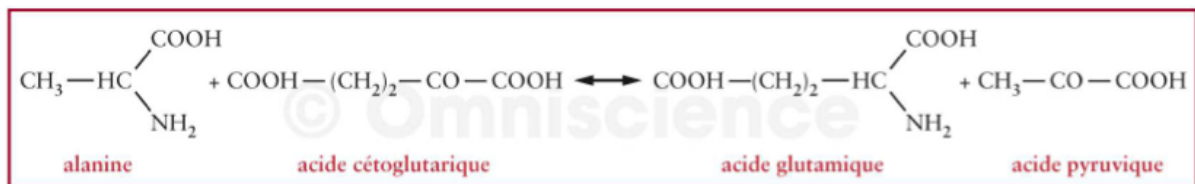


L'enzyme Pyridoxine Phosphate Oxydase (PNPO) permet la production de pyridoxal phosphate à partir de pyridoxamine phosphate et de pyridoxine phosphate.

➤ Rôles biologiques

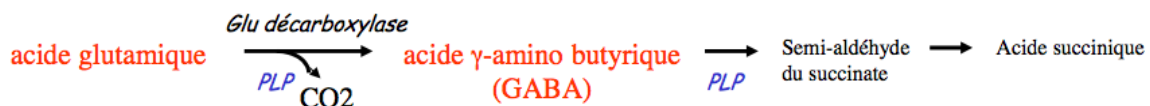
La vitamine B6 est le cofacteur d'enzymes « PLP dépendante » comme :

- **Les Transaminases** (ALAT, ASAT, OAT, TAT...)



Un acide alpha-aminé + un acide alpha-cétonique → alpha-cétonique + alpha aminé (=Transfert d'un amine et d'un CO)

- **Les Décarboxylases** (enzymes permettant la synthèse du GABA qui est un neurotransmetteur inhibiteur)



La vitamine B6 intervient dans des réactions avec d'autres décarboxylases comme la décarboxylase des acides aminés aromatiques (amines biogènes) et le métabolisme du tryptophane (synthèse de sérotonine)

- Les Désaminases, impliquées dans le catabolisme des acides aminés (Sérotonine → acide pyruvique)
- Les Transsulfurases, comme la Cystathionine β-synthase qui permet l'accumulation d'homocystéine

- Les Transférases, comme l'hydroxyméthyl transférase (B9)
- Les Synthétase, comme l'acide- $\delta$ -aminolévulinate synthétase (ALAS) impliquée dans le métabolisme de l'hème.

Ce qu'il faut retenir c'est que le PLP (vitamine B6) est impliqué dans de multiples métabolismes : métabolisme de différents acides aminés, du GABA, de l'Hème, des amines biogéniques.

#### ➤ Carence

La carence en vitamine B6 est rare et généralement fruste. Elle se manifeste par des symptômes variés assez sévères :

- troubles neurologiques (crises convulsives, névrites)
- troubles neuropsychiatriques (fatigue, apathie, état dépressif, polynévrite)
- troubles dermatologiques,
- troubles hématologiques (anémie, lymphopénie)
- troubles métaboliques (augmentation d'acide oxalique → lithiase rénale)

Il existe aussi un certain nombre de médicaments antivitaminiques B6 (qui ont pour effet secondaire d'inhiber l'action de la vitamine B6) comme l'INH, la D-penicillamine.

Il existe également une maladie héréditaire du métabolisme, qui va être à l'origine de convulsions pyridoxino-sensibles. Cette maladie est causée par une diminution de la synthèse de GABA (provoquée par une diminution du taux de B6), dû à un déficit enzymatique affectant soit directement le métabolisme de B6 (comme un déficit en Pyridox(am)in 5 P oxydase (PNPO)), soit le métabolisme de l'Antiquine ( $\alpha$ -AASA desHase) entraînant une accumulation de métabolites qui piègent le PLP. Cette maladie est traitée par une supplémentation de vitamine B6 à forte dose.

### -La vitamine B8 (H) ou Biotine

#### ➤ Rôle biologique

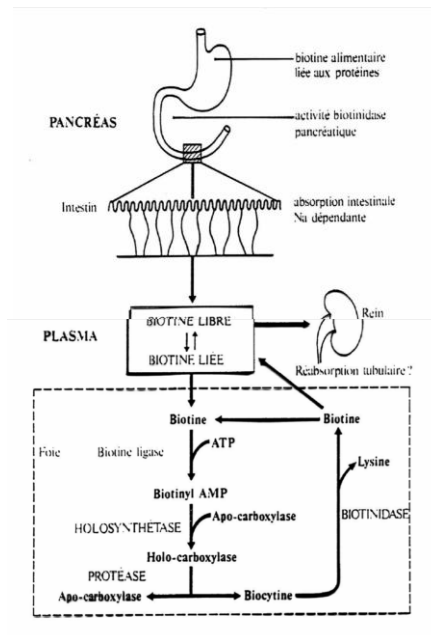
La vitamine B8 est le coenzyme de **carboxylases**, impliqués dans des réactions de **carboxylation** nécessaires au métabolisme énergétique :

- **Pyruvate carboxylase**, impliquée dans la néoglucogénèse via l'oxaloacétate
- **Acétyl-CoA carboxylase**, impliquée dans la synthèse des acides gras (anabolisme)
- Cofacteur de la Propionyl-CoA carboxylase, impliquée dans l'anaplérose du cycle de Krebs (Propionyl-CoA → Méthylmalonyl-CoA → Succinyl-CoA)
- Cofacteur de la  $\beta$ -méthylcrotonyl-CoA carboxylase, impliquée dans le catabolisme de la leucine (→ acétylCoA et corps cétoniques)

*(Le prof n'a pas cité les deux dernières enzymes, mais c'est écrit sur les diapos)*

#### ➤ Métabolisme

**La Biotine est majoritairement liée aux protéines par liaison covalente** (absorbée sous forme de biocytine = biotine liée au résidu lysine). La présence d'une **Biotinidase** dans l'intestin est essentielle pour libérer la biotine de cette liaison covalente. Le transport actif au niveau de l'intestin est Na-dependant. La vitamine sera ensuite distribuée dans les tissus.



➤ Carence

La carence en vitamine B8 est **exceptionnelle**. Les signes cliniques sont variés et peu spécifiques :

- Généraux : asthénie, anorexie, amaigrissement
- Cutanéomuqueux
- Neuro-psychiatriques
- Digestifs

Il existe des maladies héréditaires qui provoquent des aciduries organiques :

- Déficit en biotinidase
- Déficit en holocarboxylase

- La vitamine B9 (Acide folique) et dérivés (= Folates)

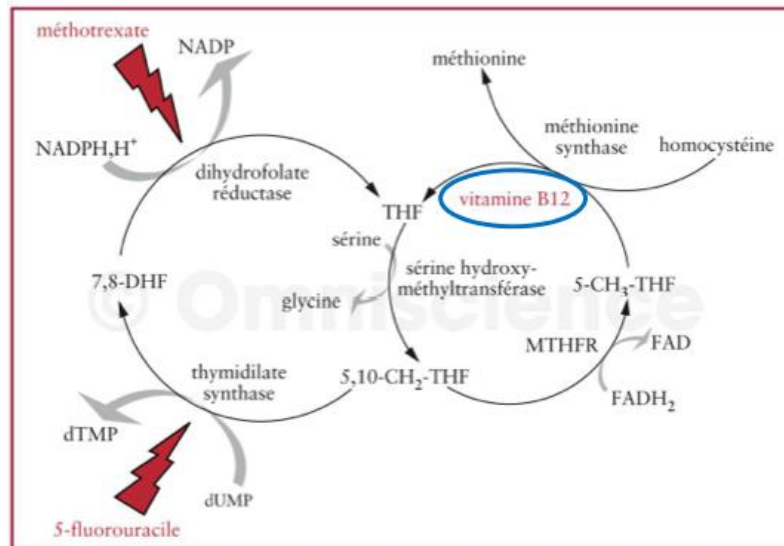
La vitamine B9 (ou acide folique) présente plusieurs dérivés :

- Acide dihydrofolique
- Acide tétrahydrofolique
- Acide méthylène tétrahydrofolique

➤ Rôle biologique

La vitamine B9 est impliquée dans le transport de **radicaux carbonés** (acides aminés) en collaboration avec la vitamine B12, dans des **réactions de transméthylation** (reméthylation de la méthionine), et intervient également dans la synthèse des purines et des pyrimidiques.





*Ce qui est à retenir : La vitamine B9 participe à la régénération de la méthionine par reméthylation et son action est couplée avec la vitamine B12.*

➤ Carence

La carence en vitamine B9 peut entraîner :

- Des troubles de l'**hématopoïèse** : anémie mégaloblastique (ce qui est aussi le cas pour une carence en B12)
- Des troubles **neuro-psychiatriques**
- Des risques cardiovasculaires (homocystéine)

- Vitamine B12 (Cobalamine)

➤ Structure

Elle possède un noyau tétrapyrrolique avec au milieu la présence d'un oligo-élément : le Cobalt.

➤ Rôle biologique

Cette vitamine a un rôle dans la **reméthylation de la méthionine** (action couplée avec la vitamine B9) et participe également à la synthèse du succinyl-CoA à partir de méthylmalonylCoA.

➤ Carence

La carence en B12 est rare, car les stocks sont importants (réserve pendant 3 ans). Cependant, les végétaliens strictes (et les nouveaux nés allaités par mères végétaliennes) sont des sujets à risque de carence en B12, qui peut s'accompagner d'une **atteinte hématologique (anémie mégaloblastique) et neurologique**.

## 2. Les lipides liposolubles

Les lipides liposolubles sont les vitamines A, D, E, K. Leur absorption est dépendante des sels biliaires et des lipides alimentaires (émulsions, micelles). Leur rôle et leur mécanisme sont variés :

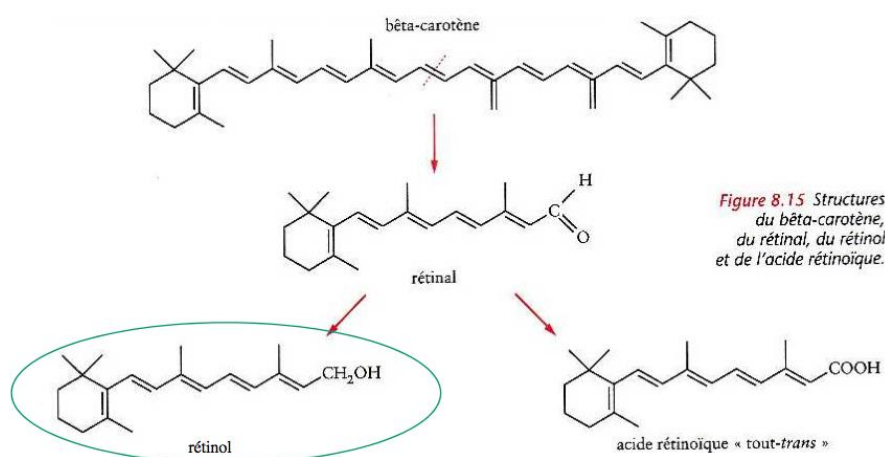
- Facteurs de transcription : vitamines A et D
- Hormone : vitamine D
- Antioxydant : vitamines A et E
- Cofacteur enzymatique : vitamine K

Deux pathologies sont associées aux vitamines liposolubles :

- Les carences (état subcarentiel) causées par une malabsorption : tout régime, thérapeutique ou pathologie (insuffisance ou rétention de la sécrétion biliaire, pathologies chroniques, chirurgie...) altérant l'absorption des graisses, peut provoquer une carence. Les patients à risque de carence sont les nouveau-nés et les alcooliques chroniques.
- L'hypervitaminose, causée par l'excretion biliaire des vitamines liposolubles qui entraînent une toxicité

### - La vitamine A (rétinol)

Cette vitamine est issue du bêta-carotène (= deux rétinoles assemblés l'un à l'autre), lui même issu de la famille des rétinoïdes.



### ➤ Rôle et fonctions biologiques

De manière générale, le rétinol a un rôle essentiel pour la vision, ainsi que pour la croissance et la différenciation de l'épithélium.

## ➤ Métabolisme

Le rétinol est un facteur de transcription. En effet, dans la cellule, le rétinol va se lier à la CRBP (cellular retinol binding protein) pour former l'acide tout-trans rétinoïque. Cet acide rétinoïque va ensuite se lier à la CRABP (cellular rétinoïc acid bindin protein) et l'ensemble va pénétrer dans le noyau.

Dans le noyau, l'acide rétinoïque va pouvoir se fixer sur deux types de récepteurs :

- le **RAR** (retinoïc acid receptor) spécifique de la forme « tout-trans »
- et le **RXR** (retinoïc X receptor) spécifique de la forme 9-cis.

Une fois leur ligand fixé, ces récepteurs se dimérisent (en homodimères ou hétéro-dimère) et l'ensemble ligand/récepteur vont pouvoir **réguler la transcription** en interagissant avec l'ADN (RARE).

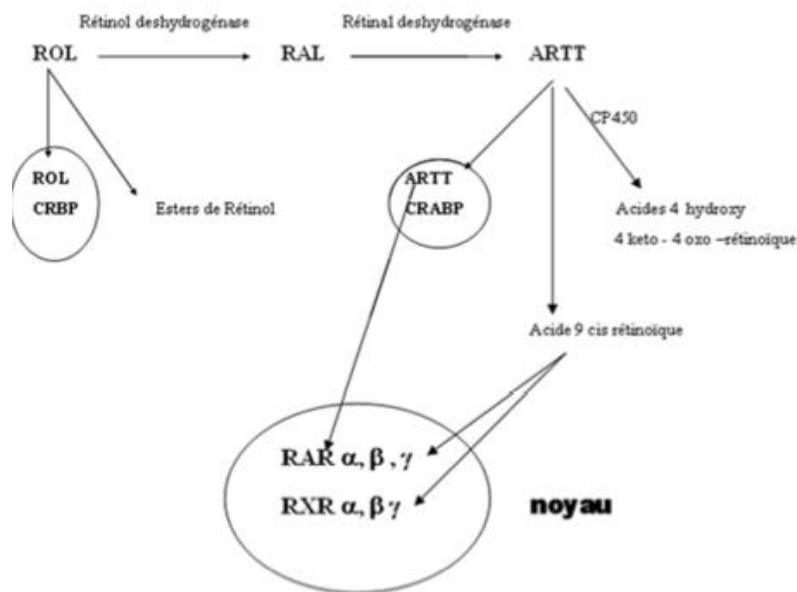


Schéma 2 : métabolisme intracellulaire des rétinoïdes naturels  
ROL : rétinol RAL : rétinaldéhyde ARTT : acide rétinoïque tout-trans  
CRBP : Cellular Retinol Binding Globulin  
CRABP : Cellular Retinoïc Acid Binding Globulin  
RAR : récepteur nucléaire à l'Acide rétinoïque

## ➤ Fonctions biologiques

Les fonctions biologiques de la vitamine A sont variées :

- **Vision** : la vitamine A synthétise, à partir du 11-cis-rétinal, la Rhodopsine (cellules en bâtonnets qui permettent la vision crépusculaire) et l'Iodopsine (cellules en cône qui permettent de voir les formes et les couleurs)
- **Immunité** (prolifération lymphocytes, synthèse d'Ig)
- **Peau** : la vitamine A est impliquée dans le renouvellement et la différenciation cellulaire, la photoprotection, la cicatrisation
- **Anti-oxydant** (caroténoïdes)
- **Reproduction** : permet la spermatogénèse, le développement fœtal et embryonnaire

➤ Pathologies

Les hypovitaminoses A peuvent engendrer :

- **Atteinte oculaire** (xérophtalmie), **cécité** (nocturne : 1<sup>er</sup> signe)
- Retard de croissance
- **Sensibilité accrue aux infections** (surtout respiratoires)
- **Atteinte cutanée** (dessèchement, hyperkératose)
- Anémie (carence martiale)

Les hypervitaminoses A (par automédication prolongée) peuvent être :

- Aigües, et provoquent des lassitudes, céphalées, vertiges, hyperkératose
- Chroniques, et provoquent des asthénies, anorexies, troubles digestifs, signes cutanés

Certains dérivés de la vitamine A, utilisés dans des traitements, possèdent des propriétés tératogènes (par exemple le Roaccutane qui est un isotrétinoïne utilisé dans le traitement de l'acné). Ces traitements doivent donc être obligatoirement associés à une contraception.

- Vitamine D

La vitamine D est issue de la famille des stéroïdes. Ces dérivés hydroxylés sont des hormones régulatrices de l'homéostasie phosphocalcique.

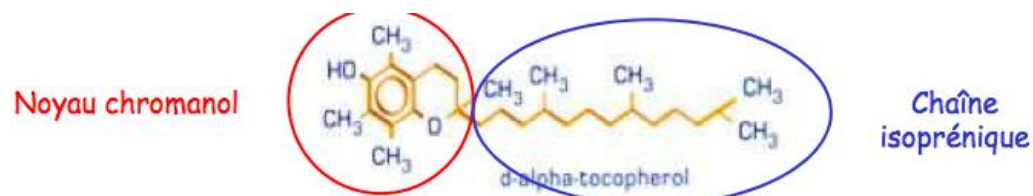
➤ Mode d'action du Calcitriol

Le calcitriol va interagir avec un récepteur nucléaire afin de moduler l'expression génique. Le calcitriol agit à plusieurs niveaux :

- Intestin : stimule l'absorption du Calcium
- Rein : stimule la réabsorption du Phosphore et du Calcium
- Os : favorise la minéralisation osseuse

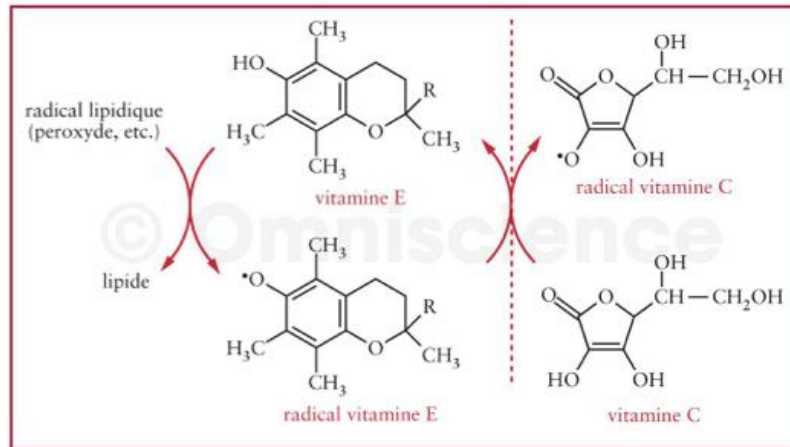
- Vitamine E (Técophérols)

Les técoférols possèdent 3 carbones, ainsi qu'un noyau chromanol et une chaîne isoprénique. Il existe plusieurs stéréo-isomères, dont la majorité est de forme RRR.



➤ Mécanisme d'action

La vitamine E a un rôle d'**antioxydant**, qui permet la **protection contre l'inflammation**. Elle protège les membranes cellulaires ainsi que les lipides, les bases nucléotidiques (ADN) et les protéines. La vitamine E va donner un électron pour neutraliser les radicaux, puis elle va être régénérée par la vitamine C.



➤ Rôles biologiques

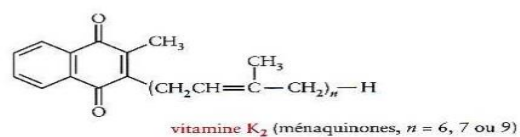
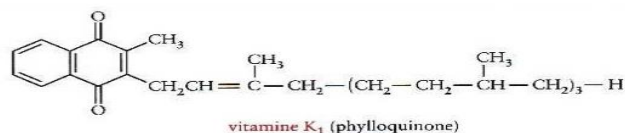
Comme vu précédemment, la vitamine E est importante dans des **conditions de stress oxydant**. Elle possède également des rôles non anti-oxydants en interagissant avec des enzymes, des protéines de transfert et de transport.

➤ Pathologies

Une carence en vitamine E entraîne un vieillissement accéléré et peut avoir des conséquences **hématologiques (hémolyse, car il n'y a plus de protection contre le stress oxydant donc destruction des hématies)**, neuromusculaires ou bien encore ophtalmologiques.

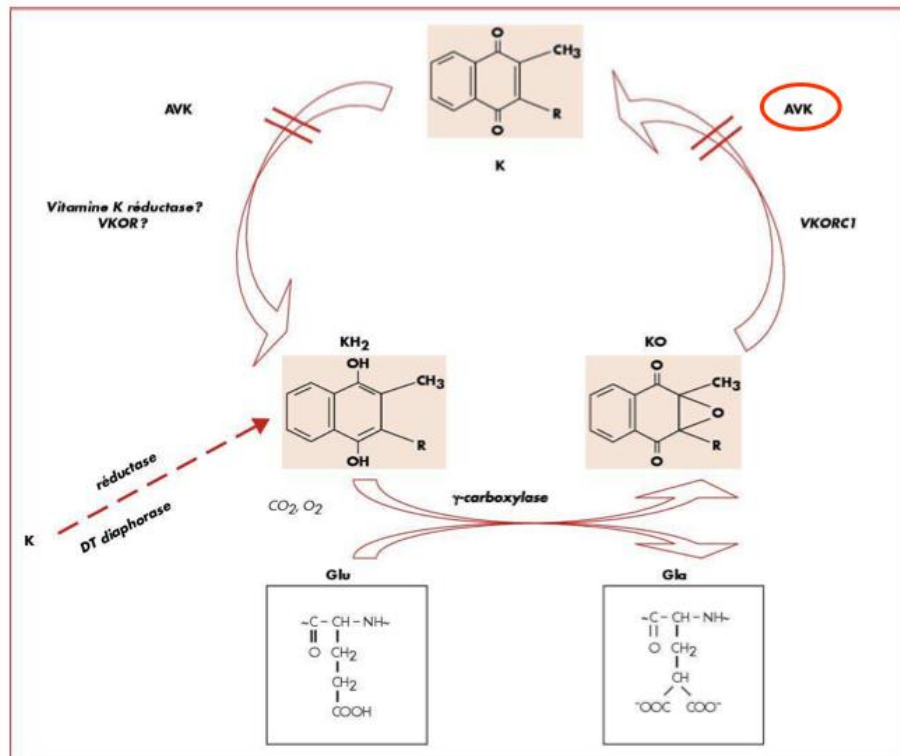
Un apport de vitamine E peut provoquer un **effet antivitamine K** (associé à un risque hémorragique) et peut également avoir un effet potentialisateur de l'aspirine.

- Vitamine K (Quinones)



➤ Rôle et mécanisme d'action

**La vitamine K active certaines enzymes de la coagulation : les facteurs de coagulation vitamineK-dépendants** (facteur II, VII, IX, X = Zymogènes sérines protéases). Elle permet leur activation en participant la **Gamma-Carboxylation** de leur résidu glutamate.



**L'activation des facteurs II, VII, IX et X par la vitamine K permet la fibrinoformation.** Cette vitamine a également une action antagoniste puisqu'elle peut participer à l'activation des protéines C et S qui sont des inhibiteurs de la fibrinoformation.

➤ Pathologies

- L'hypovitaminose K est rarement causée par une carence alimentaire, en raison de sa synthèse par les bactéries intestinales. Cependant, l'apport est restreint chez les nouveau-né allaités (la supplémentation en vitamine K est nécessaire). Les personnes âgées sont également des personnes à risque, et en cas de carence, il y a des troubles de la coagulation. Cependant, l'hypovitaminose K peut être causée par :

- **Un surdosage en AVK** (anti-vitaminique K)
- **La malabsorption et la cholestase** (DD avec insuffisance hépatique Hépatocellulaire si TP bas chez nouveau-né)
- **Antibiothérapie au long cours** (destruction de la flore intestinale)

**Le principal signe clinique d'hypovitaminose** est un syndrome hémorragique et le principal signe biologique est un TP diminué avec un V normal (II, VII, X □). Un suivi des AVK est donc nécessaire lors d'une hypovitaminose :  $INR = (TP/TP \text{ témoin})^{ISI}$

Enfin, l'hypovitaminose peut être causée par l'action antivitaminique K de la vitamine E en cas de surdosage.

- L'hypervitaminose n'est pas toxique.

➤ Application thérapeutique : les antivitaminiques K

Les antivitaminiques K sont des dérivés de la coumarine et de l'indanedione. Ils empêchent la régénération de la vitamine K et de ce fait permettent la diminution de l'activation des facteurs vitK-dépendants → diminution de la génération de thrombine.

L'hémorragie est la principale complication d'un surdosage en AVK et dans cette situation l'antidote est la vitamine K elle-même.

Le suivi biologique de ces AVK est donc nécessaire et est permis par l'INR.

### III. Les oligo-éléments

#### A. Généralités

Les oligo-éléments sont des minéraux (Zn, Cu, I, Se) présents dans l'organisme en petite quantité (< 1mg/kg). Ils ont la capacité de se fixer sur des protéines et de modifier leurs propriétés. Ils sont essentiels à l'organisme mais toxiques à moyenne voire forte dose. Les oligo-éléments essentiels à risque de carence sont : **l'Iode (I), le Cuivre (Cu), le Zinc (Zn), le Sélénium (Se), le Chrome (Cr), le Molybdène (Mo).**

#### B. Mécanismes d'action

Les oligo-éléments peuvent agir par différents mécanismes :

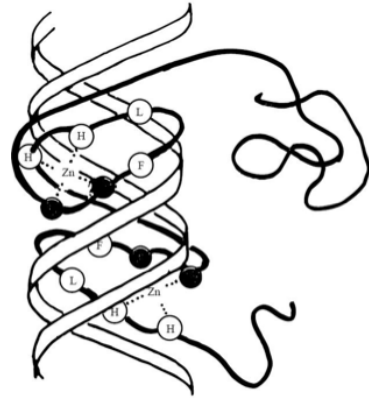
- **Par liaison métal-protéine**, grâce à des liaisons ioniques pour les macro-éléments particulièrement (Na, K, Ca) et grâce à des liaisons de coordination (de l'ordre de 4 ou 6 métaux) qui permettent le maintien de la structure et de la fonction de la protéine (Ex : **Zn** et alcool déshydrogénase.)
- **En étant des cofacteurs d'enzymes** : ils permettent leur changement de conformation et module donc la vitesse de réaction. Ils ont une grande place dans le métabolisme des macronutriments (Ex : **Zn** dans 200 métallo-enzymes)
- **En participant à la structure des vitamines** (Ex : Cobalt dans la vitamine B12)
- **En participant à l'expression des signes hormonaux** :
  - Ils peuvent être cofacteurs d'enzymes de la synthèse d'hormone (Ex : **Zn** dans le métabolisme de la testostérone et des prostaglandines)
  - Ils peuvent participer à la structure moléculaire de l'hormone (Ex : Iode des hormones thyroïdiennes)
  - Ils peuvent participer à la fixation de l'hormone à son récepteur

**Ex : Protéine à doigt de Zinc**

Ouvre la double hélice pour permettre l'interaction avec l'ADN (hélice  $\alpha$ ) :  
facteurs de transcription

Cas des récepteurs des stéroïdes,  
de l'acide rétinoïque....

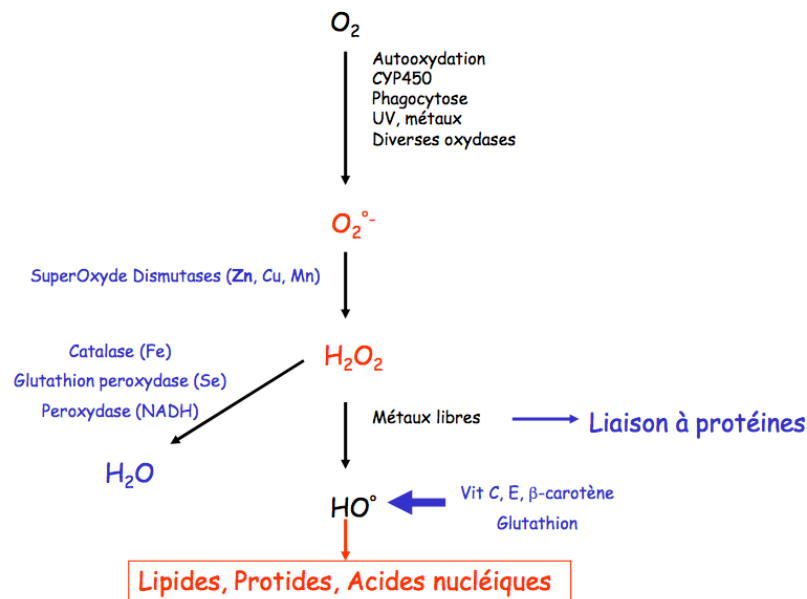
**Rôle du Zn dans la prolifération et la différenciation cellulaire +++**



- **En régulant le stress oxydant**

→ Les métaux libres peuvent être **toxiques** : **formation d'espèces radicalaires** de l'oxygène (RLO)

→ Cependant, ils participent aux mécanismes de **lutte contre les RLO** en étant des cofacteurs de certaines enzymes comme la **Superoxydase dismutase** (Zn, Cu, Mn), Catalase (Fe) ou Glutathion reductase (Se).



*O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et HO<sup>•</sup> sont des espèces toxiques à éliminer grâce aux enzymes ci dessus (nécessitant certains oligo-éléments comme cofacteur). Par exemple, les enzymes Catalase, Glutathion peroxydase, et peroxydase transforment l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O.*

- **En ayant un rôle structural** (fluor dans les os et les dents, silicium dans les tissus conjonctifs)
- **En participant à la réponse immunitaire**



## C. Métabolisme

Pour l'absorption, les métaux vont être **liés** aux protéines ou complexés à des molécules organiques. Il s'agit du phénomène « d'hôte-vecteur » où l'oligo-élément va se lier à une molécule vecteur pour être absorbable.

Pour le transport, les oligo-éléments peuvent être :

- Soit **complexés** à des petites molécules (comme des acides aminés, vitamines)
- Soit **fixés** à des protéines **non spécifiques** (comme l'albumine)
- Soit **fixés** à des protéines **spécifiques** (comme la transferrine, transcobalamine, nickeloplasmine)

Le stockage des oligo-éléments est le plus souvent **hépatique**. Les oligo-éléments étant toxiques, ces derniers doivent être stockés dans la cellule par des protéines spécifiques (la ferritine pour le fer par exemple) ou non spécifiques (comme les **métallothionéines**).

L'excrétion est majoritairement **biliaire** et les oligo-éléments possèdent un **cycle entéro-hépatique**. Ce type d'excrétion a un **risque de toxicité** car il y a **peu d'élimination**, et les troubles digestifs peuvent entraîner des carences.

L'excrétion peut également être urinaire quand les métaux sont séquestrés (par exemple le Cobalt dans la vitamine B12)

*Les oligo-éléments ne sont pas éliminés sous forme libre, ils vont être combinés.*

## V. Conclusion

- ❖ Les micronutriments sont essentiels à l'organisme (à faible dose).
- ❖ Leurs rôles biologiques sont très diverses : rôles cellulaires ou rôles physiologiques (à l'échelle de l'organisme entier)
- ❖ Leur importance est illustrée par les états de carence (malnutrition, malabsorption due à une atteinte intestinale).
- ❖ Certains organes sont particulièrement sensibles aux carences des micronutriments, notamment au niveau **dermatologique** (vitamines et oligoéléments) et de **lignée érythroïde** (anémie) du au renouvellement rapide de ces tissus, mais également au niveau neurologique (A, B (1, 2, 3, 6, 9, 12), C, D, E)
- ❖ Les micronutriments sont impliqués dans le stress oxydant avec la superoxyde dismutase (Cu-Zn et Mn), les catalases (Fe) et la glutathion peroxydase (Se) mais aussi avec la **vitamine C**, **NADH**, **NADPH**, **la vitamine E**, **les caroténoïdes (A)**, la vitamine B2 (pour la régénération du GSH).
- ❖ Il existe un certain nombre de pathologies liées aux micronutriments :
  - La malabsorption des lipides : mucoviscidose, maladie de Crohn, maladie coeliaque, pancréatite, pathologies hépatobiliaires
  - Le diabète lié stress oxydant implique plusieurs micronutriments : Vanadium, Cr, Mg, Zn, Se, Cu, Mn et les vitamines E, C, PP, B2.

- Le cancer, dans lequel les micronutriments peuvent participer à la méthylation de l'ADN (B9 + B12), mais peuvent également être des facteurs carcinogènes (→ Radicaux libres). Les micronutriments ont également un rôle de facteurs de transcription et signalisation : doigt de Zinc, acide rétinoïque, vitamine D, vitamine E. Enfin, ils peuvent participer à l'immunité anti-tumorale comme c'est le cas des vitamines C et E, SOD et catalase.
- ❖ En physiologie, les micronutriments sont impliqués dans le vieillissement, la grossesse ou encore la prématurité.