

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2017

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 20 décembre 2017 à Poitiers
par Frédéric PEDEBOSCQ

Titre

Dosage de la vitamine C en Médecine Interne : étude des pratiques.
A propos d'une étude rétrospective sur 159 patients au CHU de Poitiers

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Pascal ROBLOT

Membres : Monsieur le Professeur Pascal ROBLOT
Monsieur le Professeur Marc PACCALIN
Monsieur le Professeur Gérard MAUCO
Monsieur le Docteur Cédric LANDRON

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Cédric LANDRON

Le Doyen,

Année universitaire 2017 - 2018

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 12/2017**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017**)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIoT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy (disponibilité d'octobre à janvier)

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- LOVELL Brenda Lee, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (émérite à/c du 25/11/2017 – jusqu'au 11/2020)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2018)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARQ Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

Au Jury :

A Monsieur le Professeur ROBLOT,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury, et de juger ce travail de thèse. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon plus grand respect.

A Monsieur le professeur PACCALIN,

Merci d'avoir accepté de participer au jugement de cette thèse. C'est un honneur que vous me faites, je vous prie de croire en ma sincère gratitude.

A Monsieur le professeur MAUCO,

Je vous suis profondément reconnaissant de l'honneur que vous me faites de juger ce travail de thèse en acceptant de siéger dans ce jury.

A Monsieur le Docteur LANDRON,

Je te remercie de m'avoir dirigé pour cette thèse dans l'intelligence et la bonne humeur, comme par le passé dans le service de Médecine Interne. J'ai énormément appris à tes côtés et t'en suis extrêmement reconnaissant. Je ferai mon maximum dans ma pratique future pour essayer de tendre vers cette force tranquille qui fait de toi un excellent médecin. Sois assuré de ma profonde reconnaissance et admiration.

A Monsieur le Docteur PUYADE,

Merci pour ton aide précieuse concernant la réalisation de ce travail. Sois assuré de ma profonde reconnaissance.

A mes parents,

Merci pour m'avoir soutenu et cru en moi pendant toutes ces années qui furent longues et difficiles. Merci également pour m'avoir permis de réaliser ces études, je suis conscient des sacrifices qu'elles ont pu engendrer. Ma reconnaissance à votre égard est infinie. Je vous aime !

A ma douce et tendre Marie,

Merci pour le bonheur que tu m'apportes tous les jours et pour ton aide précieuse qui m'a permis d'accomplir ce travail. Je passerai chaque jour à essayer de te combler pour te rendre l'amour immense que tu m'apportes. Je t'aime !

A mon frère Arnaud,

Merci d'être présent en ce jour si important pour moi, les liens du sang qui nous relient réserveront toujours une place pour toi dans mon cœur.

A mes grands parents,

Une pensée pour vous sera toujours présente en moi.

A Romain, Laura, Raphaël et Agathe,

Merci à vous pour l'amitié et les bons moments que vous m'avez accordés. Vous comptez parmi mes amis les plus proches, mais cela ne m'empêcheras pas, Romain, de « te latter les... ;-) ».

A Alain, Annabelle, et Juliette

Merci pour les merveilleux moments passés auprès de vous. Et oui Alain, tu pourras toujours « m'en piquer une banane ;-) ».

A Loulou, Sandie, Camille et Agathe,

Merci pour toutes ces années passées à vos côtés, vous serez toujours mes Potos !

A P'ti Romain, Perrine, et Madenn

Merci de m'avoir fait l'honneur d'être le parrain n° 1 de Madenn (et oui Gaet... ;-)), l'amitié qui nous relie sera éternelle, surtout en présence d'un p'ti verre !

A mes amis expatriés,

Romain et Matthieu, je garde des souvenirs inoubliables avec vous, et notamment les fameuses Pauses thé.

A ma Patte d'Ours préférée,

Merci JB pour ta relecture expresse alors que tu passais ta thèse le lendemain, moi j'l'aurai pas fait ;-), je t'adore !

A Maïa et David,

Merci pour ces randonnées, surf, virées en Espagne, soirées passées ensemble, qui m'ont fait adorer le Pays Basque, « Et beh dis donc, c'est fou ça ! »

A mes potes de fac et de Bayonne,

Je commence par Thomas Decaze pour être sûr de ne pas l'oublier ;-), Gaet, Célia, Jo, Morgane, Maxime, Marie Bribri, Pt'i Guillaume, Guillaume Delmas, Audrey, Rodolphe, Thomas Bouquet, Brice, Laura, Pauline, Sam, Marion. Merci de m'avoir montré qu'il n'existe pas que de l'alcool à la Pétrolette.

A mes « ingénieurs informaticiens » préférés,

Alex, Broucks, Ludo, Ju, et leurs petites femmes Justine, Justine, et Maëlle, pour ces moments d'amusements, de complicité, de V&B, de Cabanes en fêtes...

A mes Poitevins argento-londoniens,

Juju, Raph, Doudou, Caillou, Bob, Cynthia pour tous ces voyages et bons moments passés à vos côtés.

ABREVIATIONS

ANCA : Anticorps Anti-Cytoplasme des polynucléaires Neutrophiles

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIQUAL : Centre d'Information sur la QUalité des ALiments

DCT : Transporteur de Cation Divalent

Dcytb : cytochrome b Duodéal

DHA : acide DéHydroAscorbique

DMT : Transporteur de Métal Divalent

FDR : Facteur De Risque

GLUT : Transporteur du GLUcose

Gly : Glycine

IC95 : Intervalle de Confiance à 95%

Nramp : protéine de macrophage associée à une résistance Naturelle

OR : Odd Ratio

PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique

RCP : Réception Centralisée des Prélèvements

SAPL : Syndrome des AntiPhosphoLipides

SLC : transporteur Solute Carrier 23

SOD : SuperOxyde Dismutase

SVCT : Transporteur de la Vitamine C Sodium dépendant

SOMMAIRE

I	Introduction	7
II	Généralités	8
II.1	Structure et voie de synthèse chez l'animal	8
II.2	Propriétés biochimiques	12
II.3	Métabolisme et Systèmes de régulation	14
II.3.1	Absorption et distribution	14
II.3.2	Régulation de l'homéostasie de la vitamine C	17
II.3.3	Recyclage	21
II.3.4	Elimination.....	23
II.4	Fonctions biologiques de la vitamine C.....	23
II.4.1	Absorption du fer	23
II.4.2	Propriétés pro- et antioxydantes	24
II.4.3	Réactions d'hydroxylation	24
II.4.4	Métabolisme des substances d'origine exogène	28
II.4.5	Stimulation immunitaire.....	29
II.5	Circonstances favorisant une carence en vitamine C	29
II.6	Les signes de carence en vitamine C.....	30
III	Matériel et méthode	34
III.1	Objectif de l'étude.....	34
III.2	Recueil de données	35
III.3	Critères d'inclusion.....	35
III.4	Critères d'exclusion	35
III.5	Analyse statistique	36
IV	Résultats	37
IV.1	Description de la population étudiée	37
IV.2	Objectif principal.....	41
IV.3	Objectif secondaire	43
IV.3.1	Analyse univariée	43
IV.3.2	Analyse multivariée	43
V	Discussion	43
V.1	Rappel des principaux résultats	43
V.2	Intérêts de l'étude.....	44

V.3	Puissance de l'étude	44
V.4	Limites de l'étude	45
V.5	Comparaison aux données de la littérature	46
V.6	Prévention du scorbut	47
V.7	Perspectives	50
VI	Conclusion	51
VII	Bibliographie	52
VIII	Résumé	56
IX	Serment	57

Table des matières des illustrations

Figure 1	Structure chimique de l'acide L ascorbique	8
Figure 2	Structure chimique en 3 dimensions de la vitamine C	8
Figure 3	Structure stéréoisomérique de la vitamine C	9
Figure 4	Localisation régionale du gène non fonctionnel GLO	10
Figure 5	Synthèse de la vitamine C à partir du glucose chez l'animal	11
Figure 6	Les différents états moléculaires de l'acide ascorbique	13
Figure 7	Mécanismes de transport de la vitamine C	15
Figure 8	Les différents transporteurs de la vitamine C au niveau cérébral	16
Figure 9	Variation de l'ascorbémie en fonction de la dose de vitamine C absorbée par jour	17
Figure 10	Saturation intra cellulaire des cellules plasmatiques après 200 mg/j de vitamine C absorbée	18
Figure 11	Relation entre l'élimination urinaire de vitamine C et de la dose ingérée, effet de dose élevée	19
Figure 12	Régulation de l'homéostasie de la vitamine C par les transporteurs	20
Figure 13	Rôle de l'acide ascorbique pendant l'activité synaptique et le recyclage par les astrocytes	22
Figure 14	Réaction d'oxydoréduction du fer par le Dcytb couplé à l'acide ascorbique	23
Figure 15	Hydroxylation d'un résidu proline par la prolyl hydroxylase et l'acide ascorbique	26
Figure 16	Synthèse des catécholamines par l'acide ascorbique en tant que cofacteur de réactions d'hydroxylation	27
Figure 17	Biosynthèse de la carnitine en présence de l'acide ascorbique	28
Figure 18	Manifestations hémato-cutanées du scorbut : purpura pétéchial et volumineux hématome des membres inférieurs	32
Figure 19	Manifestations stomatologiques du scorbut : gingivite et pertes dentaires	33
Figure 20	Hémorragies intrarétiniennes sur fond d'œil droit (A) et gauche (B) lors d'un scorbut	33
Figure 21	Diagramme de Flux	37

<i>Tableau 1 Interdépendance entre le rapport des concentrations relatives d'acide ascorbique et d'ions métalliques et les effets métaboliques de l'acide ascorbique</i>	<i>24</i>
<i>Tableau 2 Facteurs favorisant une carence en vitamine C.....</i>	<i>30</i>
<i>Tableau 3 Caractéristiques cliniques des patients.....</i>	<i>39</i>
<i>Tableau 4 Caractéristiques des patients selon la carence en vitamine C.....</i>	<i>40</i>
<i>Tableau 5 Analyse uni et multivariée modélisant l'association entre la carence sévère en vitamine C et les facteurs d'intérêts</i>	<i>42</i>
<i>Tableau 6 Teneur des aliments crus en vitamine C</i>	<i>49</i>
<i>Tableau 7 Apports nutritionnels conseillés en acide ascorbique</i>	<i>50</i>

I Introduction

La vitamine C, ou acide L-ascorbique, est une vitamine hydrosoluble peu ou pas stockée dans l'organisme, non synthétisable chez l'homme, devant être obligatoirement absorbée dans l'alimentation, notamment les fruits et légumes frais. Sa carence, lors d'une alimentation pauvre en fruits et en légumes frais donne à l'extrême le scorbut, l'une des maladies les plus anciennement connues, dont on trouve des traces de son existence dans l'Ancien Testament et dans les écrits de Pline l'Ancien. L'une des premières descriptions est attribuée à Hippocrate : « *ceux qui sont atteints, ont une haleine puante, les gencives mollasses et sont sujets à l'hémorragie du nez ; ils ont parfois des ulcères de jambe* ».

Le scorbut fût pendant des siècles, la principale cause de mortalité parmi les équipages des navires au long cours. En 1593, l'équipage d'un navire prenant exemple sur un rescapé d'un voyage antérieur, a pu échapper à la maladie en absorbant quelques gouttes de jus de citron quotidiennes, et permit de comprendre l'importance de cette médecine préventive, permettant peu à peu la disparition du scorbut chez les marins au XIII^e siècle (1,2).

Bien qu'étymologiquement, le terme vitamine signifiant « *amine nécessaire à la vie* », le terme ascorbique de l'acide ascorbique n'est apparu qu'en 1932, lorsque la structure précise de la vitamine C fût établie par Haworth : ascorbique provenant du « a » privatif du scorbut, autrement dit, acide anti scorbutique. La synthèse chimique de la vitamine C fût réalisée par Reichstein quelques mois plus tard.

Cependant de nos jours, l'hypovitaminose C est fréquente et sous évaluée. Elle présente des manifestations cliniques non spécifiques lors d'une carence modérée, mais peut conduire vers un syndrome hémorragique et des manifestations stomatologiques comme les gingivorragies et les pertes de dents lors d'une carence profonde et prolongée (3).

II Généralités

II.1 Structure et voie de synthèse chez l'animal

L'acide ascorbique, de formule chimique $C_6H_8O_2$ a été décrite en 1927 par Albert Szent-Györgyi, scientifique hongrois, sous le nom d'acide hexuronique. (4)

C'est un dérivé des oses présentant une fonction ène-diol sur les carbones 2 et 3, donnant l'acide déhydroascorbique lorsqu'elle est oxydée. (5)

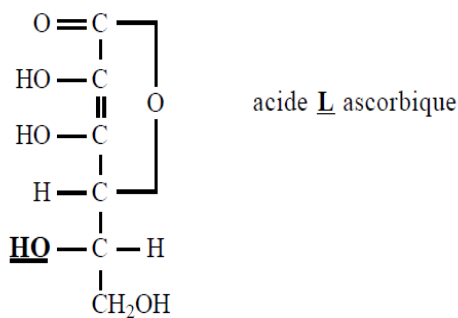


Figure 1 Structure chimique de l'acide L ascorbique

(DUCHADEAU C. Vitaminothérapie chez les volailles.
Université de Toulouse; 2001)

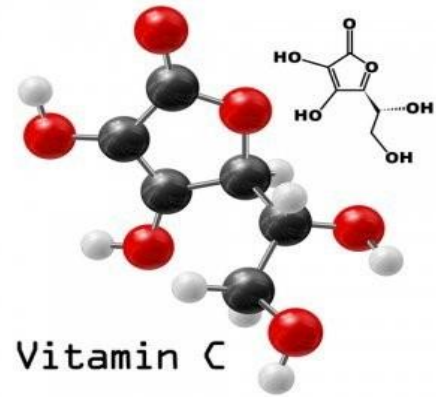
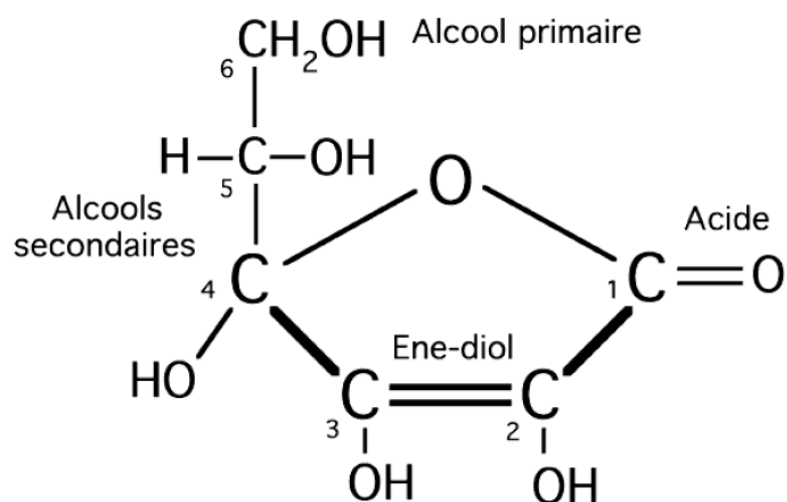


Figure 2 Structure chimique en 3 dimensions de la vitamine C

(Norris J. 2013,
<https://www.healthcanal.com/genetics-birth-defects/40444-vitamin-c-helps-control-gene-activity-in-stem-cells.html>
vue le 05/07/2017)



Acide ascorbique = vitamine C

Figure 3 Structure stéréoisomérique de la vitamine C

(Raisonnier A. Structures Biologiques Objectifs prérequis pour Biochimie PCEM2 Biochimie métabolique et Régulations C1. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. 2010. 31)

Chez l'Homme et plusieurs espèces animales (anthropoïdes, cobaye, criquet), un des gènes de la voie métabolique qui permet la synthèse de l'acide ascorbique à partir du glucose, situé sur le chromosome 8p21.1, est non fonctionnel. Il s'agit du gène GLO situé sur la région pHG08B au niveau des exons VII, IX, X, XII.

Il s'en suit que la synthèse du coenzyme L-gulono-γ-lactone oxydase permettant la transformation de la L-gulonolactone en acide L-ascorbique lors de la dernière étape de la synthèse de la vitamine C est devenue impossible. L'alimentation constitue donc la seule source d'apport de cette vitamine. (5–8)

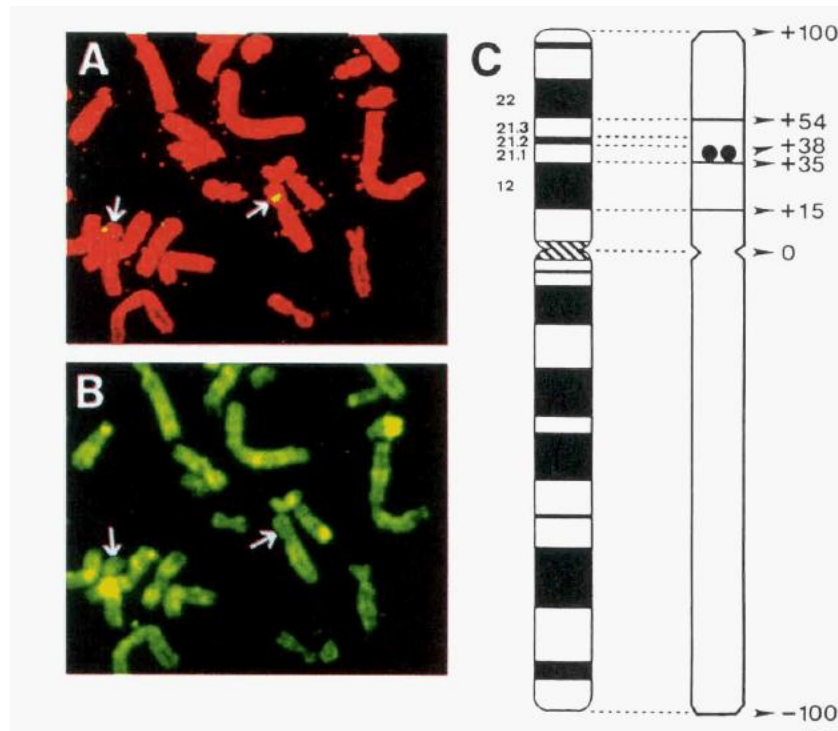


Figure 4 Localisation régionale du gène non fonctionnel GLO

A Hybridation in situ en fluorescence (FISH)

B Coloration Q-banding

C Localisation du gène non fonctionnel GLO sur le chromosome 8

(Nishikimi M, Fukuyama R, Minoshima S, Shimizu N, Yagi K. Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulonono-gamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. J Biol Chem. 1994;269:13685-8)

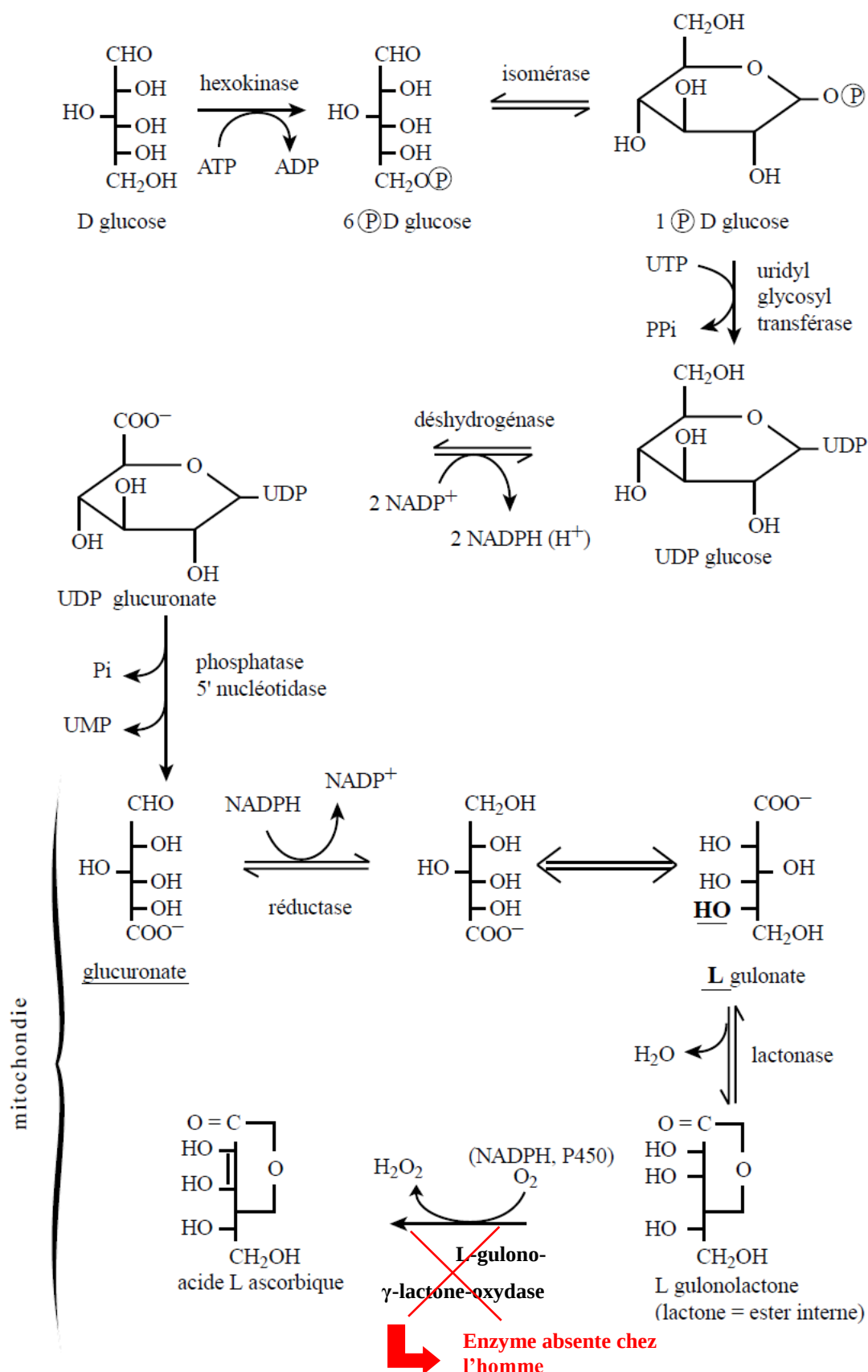


Figure 5 Synthèse de la vitamine C à partir du glucose chez l'animal

ADP : Adénosine DiPhosphate ; ATP : Adénosine TriPhosphate ; UDP : Uridine DiPhosphate ; UTP : Uridine TriPhosphate ; UMP : Uridine MonoPhosphate ; PPi : anion PyroPhosphate inorganique ; Pi : Phosphate inorganique ; NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit ; NADP⁺ : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate oxydé ; P450 : Protéine 450.

(D'après DUCHADEAU C. Vitaminothérapie chez les volailles. Université de Toulouse; 2001)

II.2 Propriétés biochimiques

La vitamine C, de part sa capacité d'auto oxydation au contact de l'oxygène, et en présence d'ions métalliques tels que le fer, peut exister sous forme réduite, l'acide ascorbique, et sous forme oxydée, l'acide déhydroascorbique.

Cette interconversion réversible entre les deux formes passe par la formation d'un composé intermédiaire instable : le radical ascorbyl. (9,10)

L'acide ascorbique et l'acide déhydroascorbique forment un couple d'oxydoréduction (de potentiel standard de + 200 mv), rendant l'acide ascorbique indispensable pour plusieurs oxydoréductases du métabolisme des acides aminés en tant que cofacteur transporteur d'hydrogène. (5)

Il s'agit d'un réducteur naturel, lui donnant un pouvoir antioxydant. Il devient, sous forme oxydée, l'acide DéHydroAscorbique (DHA). L'acide ascorbique est une molécule stable en milieu acide et instable en milieu alcalin.

Du fait de son potentiel d'oxydoréduction, l'acide ascorbique est capable de réduire l'oxygène moléculaire et les cytochromes a et c.

Il est sensible à la lumière, l'air (oxygène), la chaleur, les métaux. (11,12)

Sa demi- vie dans l'organisme est de 10 à 20 jours. (2)

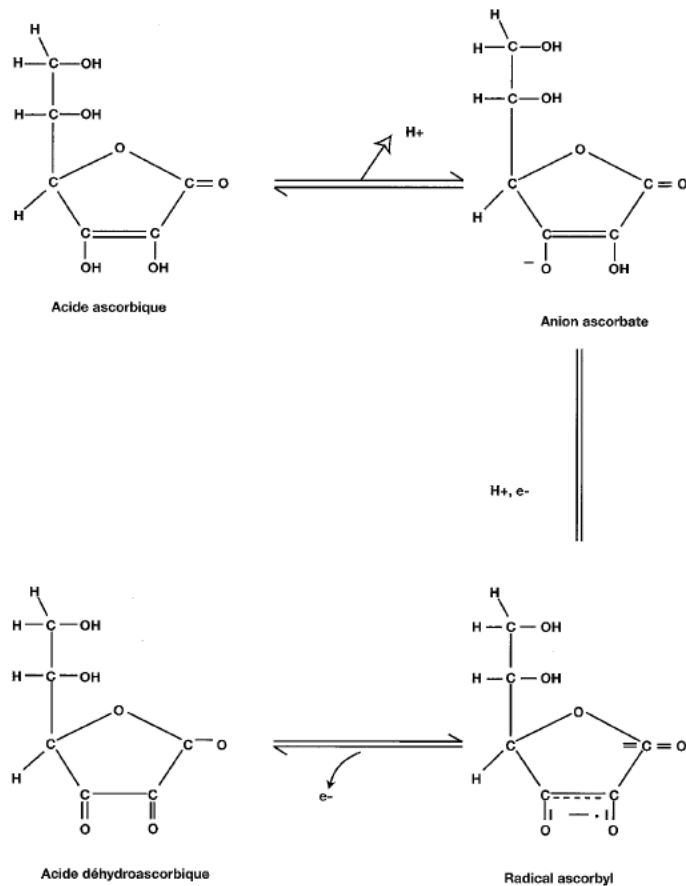


Figure 6 Les différents états moléculaires de l'acide ascorbique

(Chepda T, Perier C, Chamson A, Frey J. Effets pro- et antioxydants de l'ascorbate. Nutr Clin Métabolisme. 1999;13:115-20)

II.3 Métabolisme et Systèmes de régulation

II.3.1 Absorption et distribution

L'acide ascorbique, lorsqu'il est présent dans les aliments, est protégé de la lumière et de l'oxygène. Une fois l'estomac atteint, il continue à être en partie protégé de l'oxydation par le pH acide du chyme gastrique. (12)

Son absorption a lieu au niveau de tous les segments de l'intestin grêle (duodénum, jéjunum, iléon) selon plusieurs modes (13,14) :

- un mode mineur par diffusion passive,
- un mode de transport facilité, uniquement pour sa forme oxydée DHA, par les Transporteurs du GLUcose (GLUT 1, 3 et 4), présents dans la membrane basale des entérocytes, selon un mécanisme à trois étapes :
 - 1) oxydation extracellulaire de l'acide ascorbique en DHA
 - 2) transport intracellulaire de DHA par GLUT
 - 3) réduction intracellulaire de DHA en acide ascorbique,
- un mode de transport actif, majoritaire, assuré par deux transporteurs spécifiques de l'acide ascorbique couplé au sodium provenant de la famille des transporteurs Solute Carrier (SLC 23) : les Transporteurs de la Vitamine C Sodium dépendant 1 et 2 (SVCT1 et SVCT2)(figure 7).

SVCT1, se situe plutôt au niveau de la lumière de l'épithélium intestinal (bordure en brosse des entérocytes), du rein, et du foie. Il a une faible affinité pour la vitamine C mais une haute capacité de transport. (15)

SVCT2 quant à lui, s'exprime plutôt au niveau des cellules spécialisées de l'activité métabolique, notamment du tissu cérébral (neurones, cellules gliales, plexus choroïdes), de la rétine et des cellules placentaires. SVCT2 est donc impliqué dans le maintien du taux d'acide ascorbique permettant une bonne fonction de l'activité cérébrale et la protection du stress oxydatif par la détoxification des dérivés réactifs de l'oxygène appelés aussi Reactive Oxygen Species (ROS). Il a une forte affinité pour la vitamine C mais une faible capacité de transport. Il permet le passage de la vitamine C dans le tissu cérébral par la barrière hémato encéphalique. (14,15)

GLUT 1 et 3 sont localisés de façon prépondérante dans les ostéoblastes, les muscles, le tissu cérébral et les cellules rétinienne (figure 8).

GLUT 1 est aussi exprimé dans les cellules endothéliales de la barrière hémato encéphalique, permettant de contribuer au maintien de la vitamine C dans les cellules cérébrales. (13,14)

On notera toutefois que l'acide déhydroascorbique, utilisant le même transporteur que le glucose, est inhibé de manière compétitive par ce dernier.

Ainsi, un excès de glucose dans le plasma ou les intestins, va bloquer le site de liaison au récepteur, et par conséquent, diminuer le transport facilité de DHA par GLUT. (15)

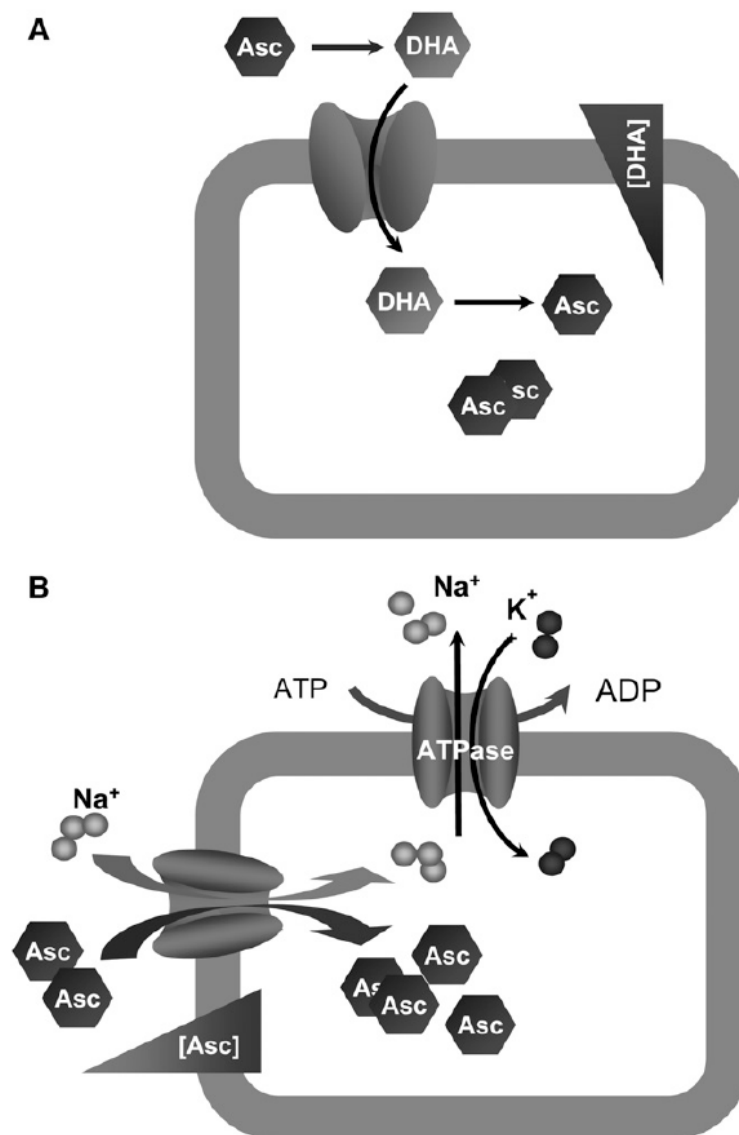


Figure 7 Mécanismes de transport de la vitamine C

A transport par les transporteurs du glucose (GLUT)

B transport par les transporteurs de la vitamine C sodium dépendant (SVCT) (couplé à la pompe Na/K/ATPase)

Asc : acide ascorbique ; DHA : acide DéHydroAscorbique ; ATP : Adénosine TriPhosphate ; ADP : Adénosine DiPhosphate ; Na⁺ : sodium ; K⁺ : potassium.

(Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. J Nutr. 2007;137:2171-84)

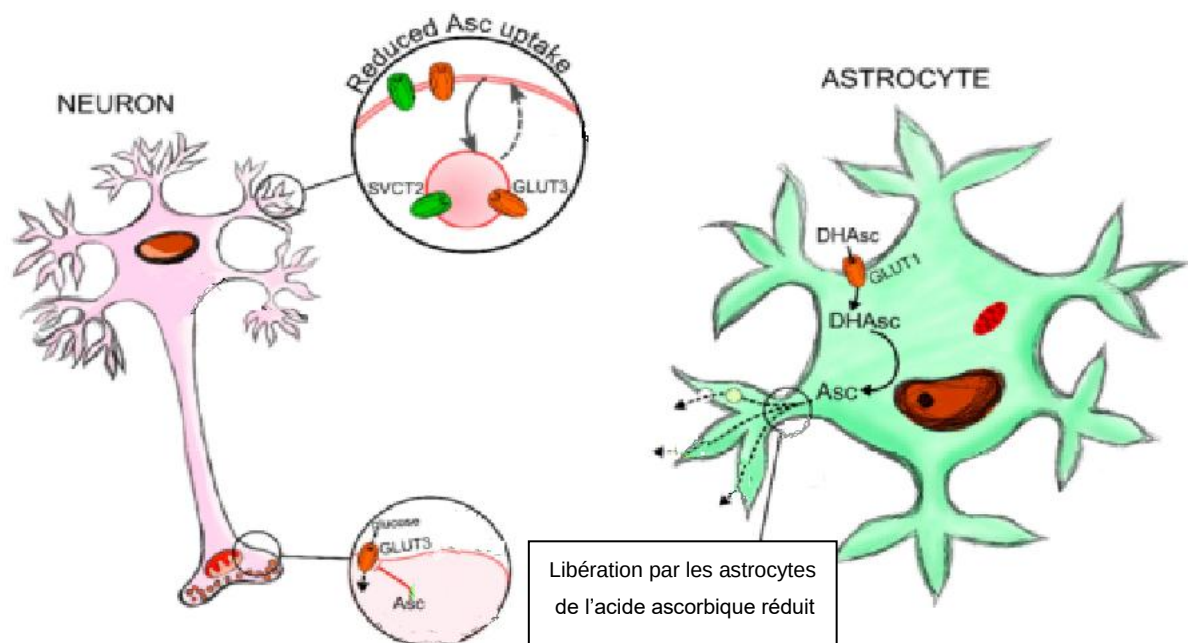


Figure 8 Les différents transporteurs de la vitamine C au niveau cérébral

Asc : acide Ascorbique ; DHAsc : acide DéHydroAscorbique ; GLUT3 : Transporteur du glucose 3 ; SVCT2 : Transporteur de la Vitamine C Sodium dépendant 2.

(D'après Covarrubias-Pinto A, Acuña AI, Beltrán FA, Torres-Díaz L, Castro MA. Old Things New View: Ascorbic Acid Protects the Brain in Neurodegenerative Disorders. Int J Mol Sci. 2015;16:28194-217)

II.3.2 Régulation de l'homéostasie de la vitamine C

Il existe une relation sigmoïdale entre la dose de vitamine C ingérée et l'ascorbémie, montrant que le système est saturable au-delà d'une concentration plasmatique de $70\mu\text{mol/L}$, soit 200 mg/j de vitamine C ingérée (figure 9). (16,17)

En 2002, l'étude de Mac Donald et al, sur un modèle in vitro de cellules intestinales humaines, a montré une diminution de 50% de l'absorption de l'acide ascorbique marqué au carbone 14 et une diminution de 75% de l'expression du transporteur spécifique SVCT1 lorsque les concentrations d'acide ascorbique étaient élevées dans le milieu d'incubation. (18)

Il existe en fait une régulation de la fabrication de l'Acide RiboNucléique messenger (ARNm) des récepteurs SVCT en fonction de la concentration plasmatique de la vitamine C. Ainsi, lorsque la concentration plasmatique d'acide ascorbique est supérieure à $70\mu\text{mol/L}$, on retrouve une diminution de la formation d'ARNm des récepteurs SVCT 1 et 2. (15)

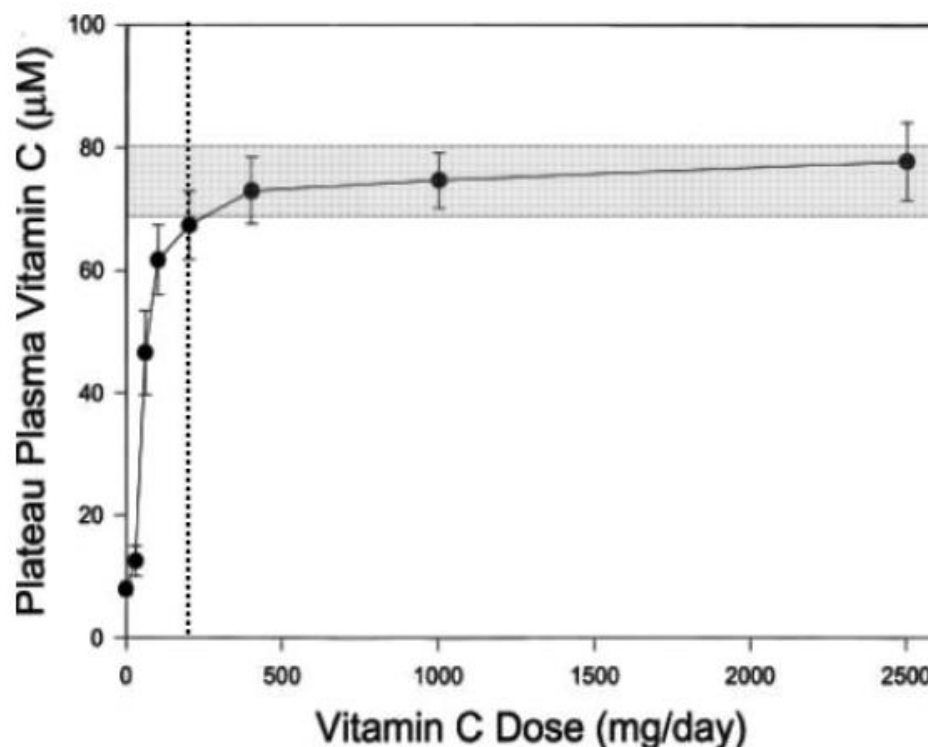


Figure 9 Variation de l'ascorbémie en fonction de la dose de vitamine C absorbée par jour

(Frei B, Birlouez-Aragon I, Lykkesfeldt J. Authors' perspective: What is the optimum intake of vitamin C in humans? Crit Rev Food Sci Nutr. 2012;52:815-29)

De plus, en 2012, l'étude de Frei B, et al. montre que l'on retrouve aussi une saturation de la concentration intracellulaire de la vitamine C au niveau des plaquettes, lymphocytes, monocytes et polynucléaires neutrophiles après une dose de plus de 200 mg de vitamine C absorbée. Il suggère de fait qu'il doit y avoir une saturation de tous les tissus de l'organisme au delà de cette dose journalière, et que l'on peut considérer qu'il s'agit de la dose optimale en cas de supplémentation ponctuelle (figure 10). (17)

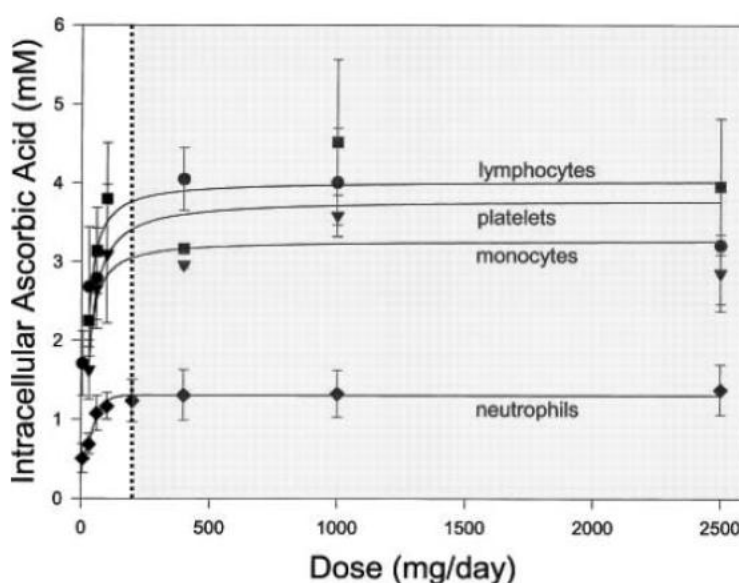


Figure 10 Saturation intra cellulaire des cellules plasmatiques après 200 mg/j de vitamine C absorbée

(Frei B, Birlouez-Aragon I, Lykkesfeldt J. Authors' perspective: What is the optimum intake of vitamin C in humans? Crit Rev Food Sci Nutr. 2012;52:815-29)

Lorsque la dose de vitamine C ingérée dépasse ce seuil plasmatique, l'excrétion urinaire et l'élimination fécale augmentent selon une courbe sigmoïdienne. Pour des doses orales élevées de vitamine C, supérieures ou égales à 2 g, une grande partie de l'acide ascorbique absorbé est éliminée dans les urines sans avoir été métabolisée (environ 90%). Lorsque la dose quotidienne de vitamine C ingérée est inférieure à 100mg par jour, elle est quasiment intégralement réabsorbée par la membrane glomérulaire afin de maintenir un pool corporel circulant de vitamine C stable : il s'agirait donc du seuil d'absorption optimal (figure 11). (11,15)

On peut donc aisément comprendre que lorsque de fortes doses de vitamine C sont ingérées, une grande partie de celle-ci est éliminée dans les urines et une partie dans les fèces (par diminution d'absorption intestinale) sans avoir été métabolisée. Ceci explique le fait qu'il n'existe pas de surdosage en vitamine C.

A contrario, lorsque de faibles doses sont ingérées, la vitamine C bénéficie d'une forte absorption intestinale et est quasiment entièrement réabsorbée par les glomérules afin de maintenir un pool corporel circulant constant (figure 11 et 12). (15)

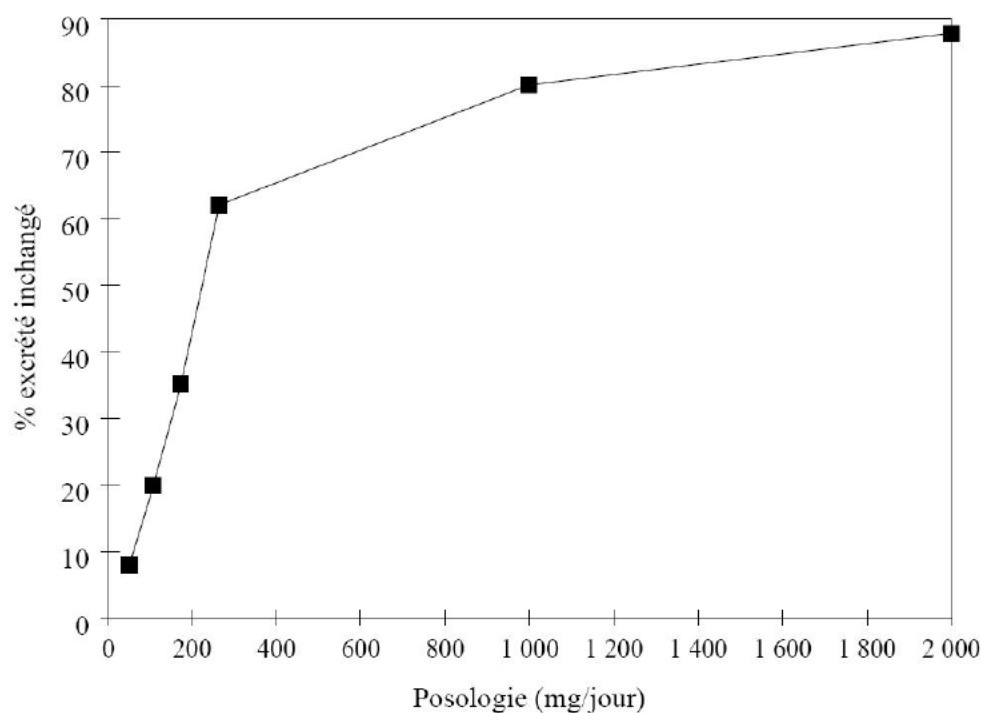


Figure 11 Relation entre l'élimination urinaire de vitamine C et de la dose ingérée, effet de dose élevée

(Les vitamines- Collège des Enseignants de Nutrition. © Université Médicale Virtuelle Francophone. 2010.
http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_10/site/html/cours.pdf. Vue le 12/10/2017)

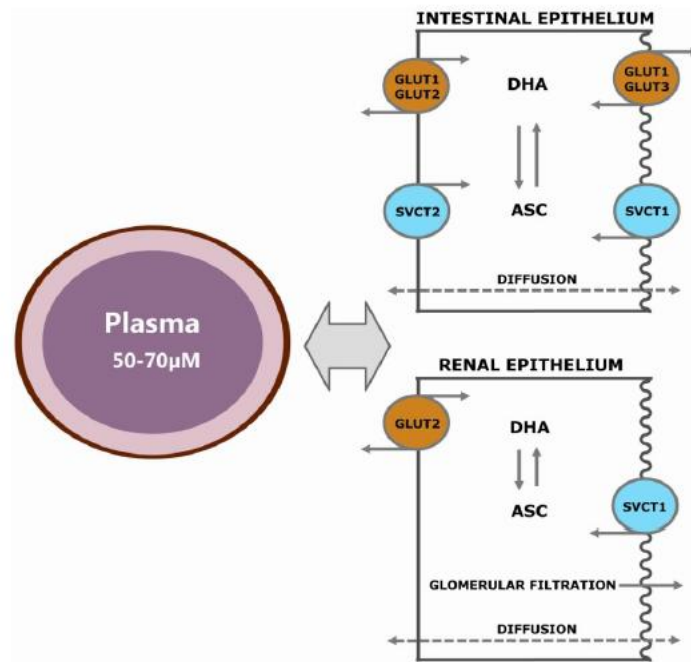


Figure 12 Régulation de l'homéostasie de la vitamine C par les transporteurs

Asc : acide ascorbique ; DHA : acide DéHydroAscorbique ; GLUT : Transporteur du GLUcose ; SVCT : Transporteur de la Vitamine C Sodium dépendant.

(Lindblad M, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Regulation of vitamin C homeostasis during deficiency. *Nutrients*. 2013;5:2860-79)

II.3.3 Recyclage

La vitamine C, au niveau plasmatique, ne dispose pas de système de transport. Elle se retrouve sous la forme d'ascorbate à 95% au pH physiologique très soluble dans l'eau. De plus, il n'existe pas de stockage de la vitamine C dans l'organisme. Toutefois, de nombreuses cellules fortement consommatrices d'acide ascorbique ont été identifiées, et mettent en jeu un système de recyclage. (14) Les neurones par exemple, qui sont de grands consommateurs d'acide ascorbique durant leur activité synaptique, vont recycler celui-ci grâce aux astrocytes, et aux transporteurs SVCT 2 et GLUT 1 et 3. Ce mécanisme est bien évidemment rendu possible grâce au potentiel d'oxydoréduction de la vitamine C en DHA et acide ascorbique (figure 13).

D'autres cellules vont aussi permettre le recyclage de la vitamine C comme :

- les leucocytes, grands consommateurs de vitamine C pour lutter contre les agents extérieurs pathogènes,
- les cellules de l'humeur aqueuse et du cristallin, pour protéger les cellules des rayonnements ultraviolet,
- les fibroblastes, qui permettent à la vitamine C d'assurer la synthèse de collagène,
- les glandes surrénales. (12)

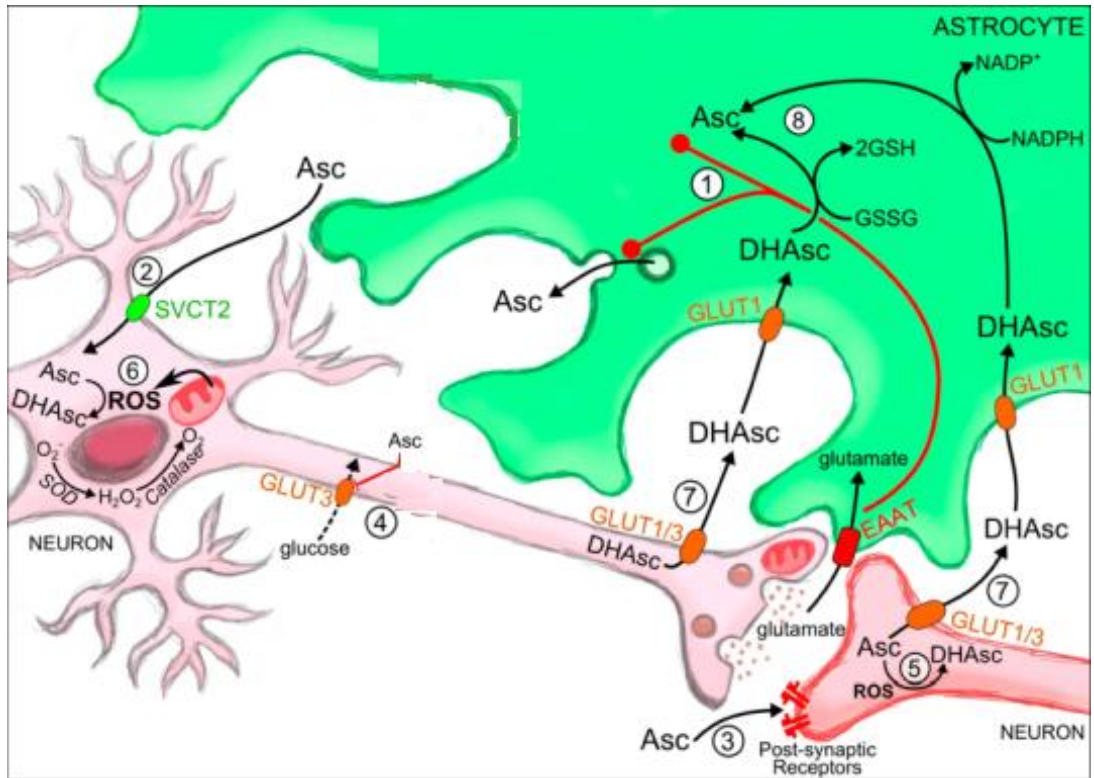


Figure 13 Rôle de l'acide ascorbique pendant l'activité synaptique et le recyclage par les astrocytes

Asc : acide ascorbique ; DHAsc : Acide DéHydroascorbique ; SOD : SuperOxyde Dismutase ; GSH : Gluthation réduit ; GSSG : Gluthation oxydé ; EAAT : Transporteur d'acide aminé excitateur ; ROS : Dérivés réactif de l'oxygène ; NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit ; NADP⁺ : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate oxydé.

(D'après Covarrubias-Pinto A, Acuña AI, Beltrán FA, Torres-Díaz L, Castro MA. Old Things New View: Ascorbic Acid Protects the Brain in Neurodegenerative Disorders. Int J Mol Sci. 2015;16:28194-217)

II.3.4 Elimination

Comme vu précédemment, le système de réabsorption tubulaire et intestinal est saturable. Il n'existe pas d'hypervitaminose C et l'excès d'apport est éliminé dans les urines et les fèces (figure 11 et 12). Cependant, l'un des métabolites urinaires de la vitamine C est l'oxalate, et 80% des lithiases urinaire sont composées d'oxalate de calcium. Il est donc recommandé d'éviter les fortes suppléments en vitamine C chez les patients à risque de lithiase urinaire. (19,20)

II.4 Fonctions biologiques de la vitamine C

II.4.1 Absorption du fer (21–23)

Le fer est absorbé au niveau de la bordure en brosse des microvillosités de la muqueuse de l'intestin grêle. Cependant, le fer ne peut être absorbé que sous forme de fer ferreux (Fe^{2+}), et se présente pourtant sous une forme majoritaire de fer ferrique (Fe^{3+}). Il lui est donc nécessaire de subir une réaction d'oxydoréduction avant de pouvoir être absorbé par un transporteur transmembranaire situé au pôle apical de l'entérocyte : un transporteur de cation divalent appelé Divalent Cation Transporter-1 (DCT1) que sont Natural resistance-associated macrophage protein-2 (Nramp2) ou Divalent Metal Transporter-1 (DMT1). C'est à ce moment que l'acide ascorbique va rentrer en jeu comme cofacteur réducteur avec une ferriréductase, le cytochrome b Duodénal (Dcytb) (figure 14).

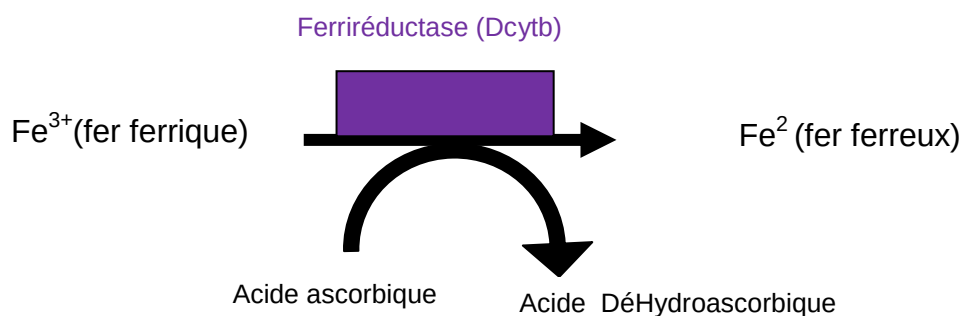


Figure 14 Réaction d'oxydoréduction du fer par le Dcytb couplé à l'acide ascorbique

Dcytb : cytochrome b Duodénal

II.4.2 Propriétés pro- et antioxydantes (10)

Comme précité dans la partie propriété biochimique, la vitamine C a une capacité d'auto oxydation au contact de l'oxygène, et peut exister à la fois sous forme réduite, l'acide ascorbique, et sous forme oxydée, l'acide déhydroascorbique. Sa forme réduite, qu'est l'acide ascorbique, va pouvoir avoir un rôle d'antioxydant en intervenant dans le cycle de Fenton (réaction produisant des radicaux hydroxyles $\text{OH}^\bullet$). L'acide ascorbique va avoir soit une action directe par inhibition des radicaux libres, soit indirecte en intervenant avec d'autres acteurs tels que la SuperOxyde Dismutase (SOD), la catalase, le glutathion et la vitamine E en les régénérant. Toutefois, cette propriété anti oxydante ne peut se réaliser que si la concentration en acide ascorbique est élevée et la concentration en ions métalliques est faible. Dans le cas contraire, l'acide ascorbique va avoir un effet pro-oxydant et contribuer à la formation de radicaux hydroxyles (tableau 1).

	Pro-oxydant	Antioxydant
Conditions requises	Faible concentration en acide ascorbique Forte concentration en ions métalliques	Forte concentration en acide ascorbique Faible concentration en ions métalliques
Effets biologiques	Vieillessement cellulaire	Piégeage des radicaux libres

Tableau 1 Interdépendance entre le rapport des concentrations relatives d'acide ascorbique et d'ions métalliques et les effets métaboliques de l'acide ascorbique

(D'après Chepda T, Perier C, Chamson A, Frey J. Effets pro- et antioxydants de l'ascorbate. Nutr Clin Métabolisme. 1999;13:115-20)

II.4.3 Réactions d'hydroxylation

La vitamine C participe à des réactions d'hydroxylation notamment pour la formation du collagène et des catécholamines. L'acide ascorbique est essentiel au maintien de la structure en triple hélice de la molécule de collagène. Il rentre en jeu dans les réactions d'hydroxylation des résidus proline et lysine comme cofacteur de la prolyl hydroxylase et de la lysyl hydroxylase (figure 14). (24,25)

Une molécule de collagène se compose de trois chaînes hélicoïdales α dont chacune comporte environ 1000 acides aminés. Il y a trois acides aminés par tour de spire dont un glycine (Gly) tous les trois acides aminés, répartis selon le triplet Gly-X-Y, où X et Y peuvent représenter n'importe quel acide aminé, mais habituellement la proline et l'hydroxyproline respectivement. (24,26–28) Après la traduction d'une chaîne α de collagène, l'hydroxylation de la proline est essentielle à la formation de liaisons croisées intermoléculaires des molécules de collagène, afin de lui apporter une stabilité. L'hydroxylation de la lysine quant à elle, est indispensable à la liaison de résidus glucidiques aux molécules de collagène. (24,28)

L'acide ascorbique joue aussi un rôle de cofacteur dans la régulation de la transcription des enzymes du collagène notamment pour la prolyl hydroxylase. (29) En l'absence d'acide ascorbique, il se produit une inhibition de la synthèse du collagène qui s'accumule, non hydroxylé, dans le réticulum endoplasmique. (24,30) C'est pourquoi l'altération fonctionnelle et structurale du collagène dans la paroi des vaisseaux sanguins ainsi que dans les tissus conjonctifs avoisinants, se traduit par des troubles caractéristiques du scorbut tels que l'altération de la formation de dentine et la perte de dents, l'atteinte de la paroi vasculaire conduisant à un purpura avec syndrome hémorragique, des œdèmes, l'altération cutanée par atteinte de la kératine... (2,4)

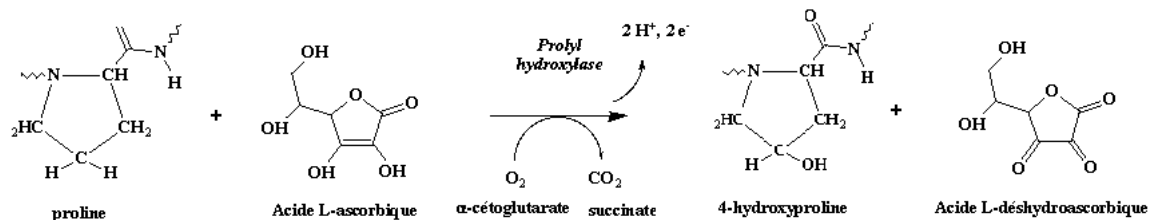


Figure 15 Hydroxylation d'un résidu proline par la prolyl hydroxylase et l'acide ascorbique

(D'après JASPARD.E, <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/2ModifPOSTraduc/9Hydroxylation/1Hydroxylation.htm>. Vue le 15/10/2017)

L'acide ascorbique intervient également dans la synthèse des catécholamines comme cofacteur de la tyrosine hydroxylase et de la dopamine hydroxylase qui permettent respectivement l'hydroxylation de la L-tyrosine en L-dopa et de la dopamine en noradrénaline (figure 15). (31,32)

L'acide ascorbique rentre aussi en jeu comme cofacteur des deux hydroxylases permettant la biosynthèse de la carnitine (la ϵ -N-triméthyllysine hydroxylase et la γ -butyrobétaine hydroxylase) (figure 16). La biosynthèse de la L-carnitine permet ainsi le transfert des acides gras à longue chaîne dans la mitochondrie pour la production d'énergie. (29,33,34)

On peut donc comprendre que l'asthénie est un des signes marqués lors d'une carence sévère en vitamine C.

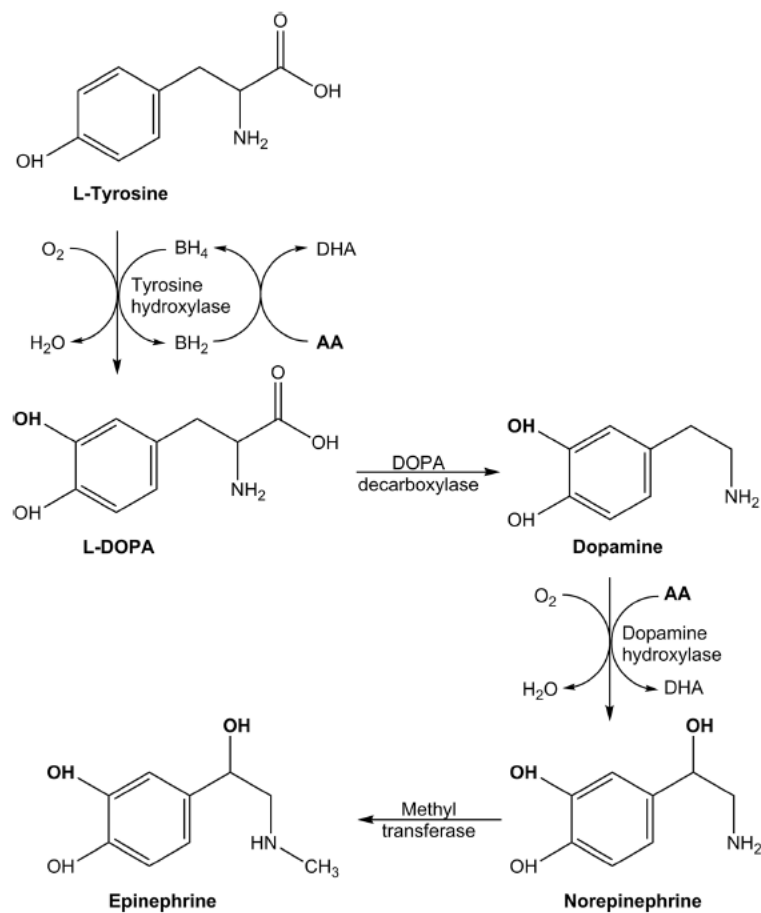


Figure 16 Synthèse des catécholamines par l'acide ascorbique en tant que cofacteur de réactions d'hydroxylation

AA : Acide ascorbique
DHA : Acide DéHydroascorbique
BH4 : tetrahydrobiopterine
BH2 : dihydrobiopterine.

(Carr AC, Shaw GM, Fowler AA, Natarajan R. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? Crit Care Lond Engl. 2015;19:418)

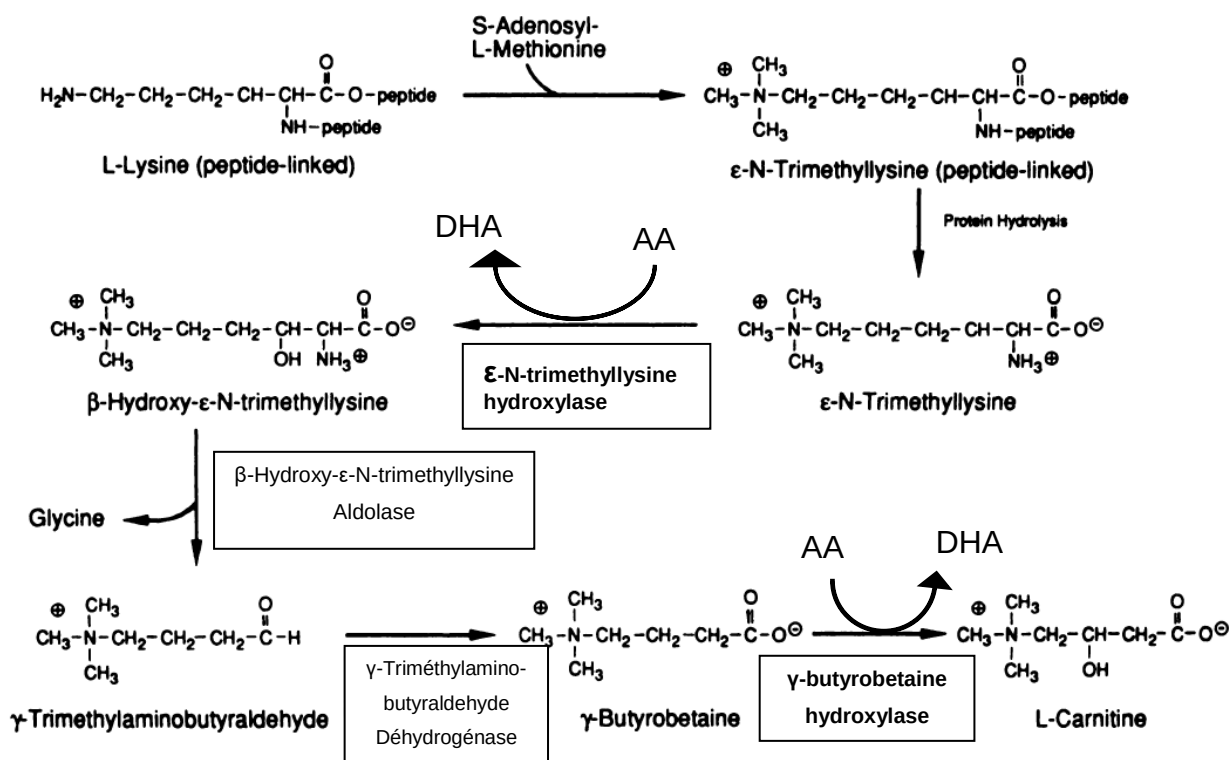


Figure 17 Biosynthèse de la carnitine en présence de l'acide ascorbique

AA : acide ascorbique ; DHA : Acide déHydroAscorbique.

(D'après Rebouche C.J. Ascorbic acid and carnitine biosynthesis. Am J Clin Nutr. 1991;54:1147-52)

II.4.4 Métabolisme des substances d'origine exogène

Des études in vitro ont démontré que l'acide ascorbique permet une meilleure conservation des taux de cytochrome P450 dans les cultures de cellules hépatocytaires et corticosurrénales. Ces observations sont d'autant plus intéressantes que le cytochrome P450 joue un rôle fondamental, par hydroxylation, dans les processus de dégradation des composés ou substances exogène introduits dans l'organisme. Ainsi, par l'intermédiaire du cytochrome P450, l'acide ascorbique intervient dans le métabolisme des substances d'origine exogène et certains processus de détoxication. (1,2,31,35)

II.4.5 Stimulation immunitaire

La vitamine C joue un rôle dans les mécanismes de défense immunitaire. Elle s'accumule dans les cellules phagocytaires telles que les polynucléaires neutrophiles et améliore le chimiotactisme, la phagocytose et la lyse microbienne par l'augmentation des dérivés réactifs de l'oxygène. Après phagocytose et lyse microbienne, la vitamine C favorise l'apoptose des polynucléaires neutrophiles et leur nettoyage par les macrophages, permettant ainsi une régulation de l'inflammation.

Elle joue aussi un rôle dans la prolifération et la maturation des lymphocytes B, T et NK (Natural Killer), et augmente les taux d'anticorps.

Concernant les médiateurs de l'inflammation, la vitamine C entre également en jeu dans la régulation de la production des cytokines et diminue les taux d'histamines. (29,33)

II.5 Circonstances favorisant une carence en vitamine C (2)

Une carence en vitamine C intervient lors d'une diminution des apports (conséquence d'un mode vie ou de conditions socio-économiques particulières), d'une diminution de son absorption (pathologies de malabsorption intestinale telles que la maladie de Crohn, la maladie cœliaque, ou la maladie de Whipple), ou d'une augmentation des besoins (croissance, grossesse, allaitement, diabète, tabagisme, éthylysme) (tableau 1).

Ainsi une diminution des apports se retrouve chez les hommes seuls, les personnes âgées, les retraités, les chômeurs, les éthylo-tabagiques, les sujets ayant des régimes alimentaires volontairement restrictifs (psychose, anorexie), les personnes atteintes de maladies cachectisantes telles que les cancers, le SIDA, le syndrome de glissement. Le tabagisme quant à lui, joue un rôle dans la diminution l'absorption de la vitamine C mais aussi dans l'augmentation des besoins en augmentant son catabolisme.

Diminution des apports

Hommes seuls
Sujets âgés
Sans domicile fixe
Consommation excessive alcool et tabac
Troubles psychiatriques : psychose, anorexie mentale, ...
Maladies cachectisantes : cancer, sida, ...
« Fast fooder » et autres régimes déséquilibrés
Alimentation parentérale exclusive non supplémentée

Augmentation du métabolisme

Fumeurs
Diabétiques
Hémodialyse et dialyse péritonéale

Diminution de l'absorption

Maladie de Crohn
Maladie de Whipple
Maladie cœliaque

Augmentation des besoins

Surcharges en Fer
Croissance, grossesse, allaitement tabac

Fausse carence

(redistribution de la vitamine C plasmatique vers les leucocytes)

Syndromes inflammatoires

Tableau 2 Facteurs favorisant une carence en vitamine C

(D'après Fain O. Carences en vitamine C. Rev Med Interne. 2004;25:872-80.)

II.6 Les signes de carence en vitamine C

Lors d'une hypovitaminose non sévère, les signes cliniques sont pauvres et aspécifiques. (3,36) Cependant, à l'extrême, lors d'une carence sévère en vitamine C, les signes de scorbut apparaissent.

Les manifestations cliniques associent des signes généraux (asthénie, anorexie, amaigrissement), des manifestations articulaires, un syndrome hémorragique, des manifestations stomatologiques, cutanées, et d'autres manifestations non spécifiques telles qu'un syndrome sec, une hypertrophie parotidienne, des troubles psychiatriques à type de dépression, voire des atteintes

cardiaques. (2,3) Les manifestations articulaires se traduisent par des arthralgies des genoux, des chevilles, des épaules, des poignets, et des myalgies.

Le syndrome hémorragique se traduit par un purpura pétéchial des membres et du tronc centré sur les follicules pileux, des ecchymoses, des hématomes ou hémarthroses, et parfois des hémorragies digestives, gynécologiques ou cérébrales (figure 18). Les hémorragies intramusculaires peuvent parfois aboutir à un syndrome des loges, et les hémarthroses à une ostéolyse. Une paralysie douloureuse du scorbut peut survenir en cas d'hémorragie de la gaine des nerfs.(2,3)

Concernant les manifestations stomatologiques, une gingivite hypertrophique et hémorragique peut apparaître, voire secondairement une parodontolyse avec chute des dents (figure 19).

Les atteintes cutanées se manifestent par une hyperkératose folliculaire, une ichtyose pigmentée, des œdèmes des membres inférieurs et une atteinte des phanères (cheveux en tire bouchon, alopécie), et un retard de cicatrisation. (2,3)

Des atteintes cardiologiques peuvent se manifester par une modification du segment ST et des ondes T, voire une mort subite. (2)

Les manifestations oculaires sont rares mais peuvent s'exprimer par des hémorragies périorbitaire, conjonctivales, rétrobulbaire, intra rétinienne, des hyphemas, des kératites et épisclérite, une occlusion de la veine centrale de la rétine, une atrophie optique, et un décollement de la rétine (figure 20). (37)

Les manifestations cliniques chez l'enfant en cas de scorbut infantile ou maladie de Barlow, se présente sous forme de troubles ostéoarticulaires à type de douleurs osseuses secondaires à des hémorragies sous périostées. Les radiographies révèlent ainsi un manchon périostéodiaphysaire et un élargissement de l'extrémité antérieure des côtes. (2)

Les manifestations biologiques d'un scorbut se résument à une anémie hypochrome normo- ou macrocytaire, une leucopénie, une hypocholestérolémie, et des signes de malnutrition sous jacente telles qu'une hypoalbuminémie, une carence en fer, en folate, en vitamine D, B12, PP et en oligoéléments. (2,35)



A



B

Figure 18 Manifestations hémato-cutanées du scorbut : purpura pétéchiail (A) et volumineux hématome (B) des membres inférieurs

(A : Léger D. Scurvy: reemergence of nutritional deficiencies. Can Fam Physician Med Fam Can. oct 2008;54(10):1403-6.

B : Smith A, Di Primio G, Humphrey-Murto S. Scurvy in the developed world. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 2011;183:752-755)



Figure 19 Manifestations stomatologiques du scorbut : gingivite et pertes dentaires

(Fain O. Carences en vitamine C. Rev Med Interne. 2004;25:872-80)

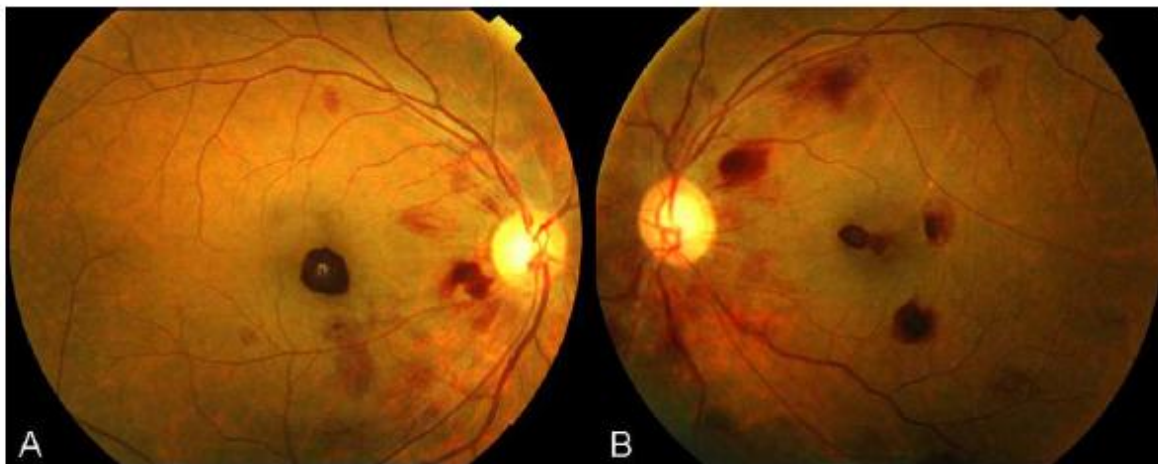


Figure 20 Hémorragies intrarétiniennes sur fond d'œil droit (A) et gauche (B) lors d'un scorbut

(Errera M-H, Dupas B, Man H, Gualino V, Gaudric A, Massin P. Une cause inhabituelle d'anomalies rétinienne, hémorragies rétinienne révélatrices de scorbut. J Fr Ophtalmol. 2011;34:186)

III Matériel et méthode

III.1 Objectif de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective d'une population de 216 patients chez qui un dosage de la vitamine C avait été effectué au cours d'une hospitalisation dans le service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers (CHU) du 01/01/2013 au 31/12/2015.

L'objectif principal de l'étude était de montrer s'il existait une association entre une carence sévère en vitamine C, et le nombre de facteur de risque (FDR) de carence.

L'objectif secondaire consistait à voir s'il existait une association entre les autres variables étudiées et une carence sévère en vitamine C.

Les différents facteurs de risques étudiés étaient le fait de vivre seul ou en institution, de présenter une maladie digestive avec malabsorption ou montages chirurgicaux, une néoplasie, un trouble psychiatrique avec trouble du comportement alimentaire, un diabète, de présenter une addiction au tabac ou à l'alcool, d'avoir un traitement par hémodialyse, avoir subi un amaigrissement, ou d'être socialement défavorisé.

Les autres variables étudiées étaient l'âge, le sexe, les saisons lors du dosage, la présence seule d'un diabète, la dépendance au tabac seul et à l'alcool seul, l'existence d'une maladie auto immune, et l'existence d'une hémorragie au cours de l'hospitalisation même s'il présentait une thrombopénie, un trouble de la coagulation, ou prenait un traitement antiagrégant plaquettaire ou anti coagulant.

III.2 Recueil de données

Le recueil de données a été réalisé grâce au service de Réception Centralisée des Prélèvements (RCP) du CHU de Poitiers qui nous a fourni une liste nominative de tous les patients ayant disposé d'un dosage en vitamine C effectué dans le service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses du 01/01/2013 au 31/12/2015.

L'étude des dossiers médicaux et des résultats biologiques a été effectuée grâce aux logiciels Télémaque[®] et Cyberlab[®]. Les résultats de vitamine C non consultables sur Cyberlab[®] ont été directement transmis par fax dans le service de Médecine Interne par le laboratoire extérieur CERBA.

Les résultats biologiques de la vitamine C ont été dichotomisés en quatre groupes en fonction des normes du laboratoire et des données de la littérature : (38)

- Un groupe non carencé : > 26 µmol/L
- Un groupe carencé : < 26 µmol/L
- Un groupe carence modérée : entre 6 et 26 µmol/L
- Un groupe carence sévère : < 6 µmol/L

III.3 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion ont été :

- Patients hospitalisés dans le service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses du CHU de Poitiers du 01/01/2013 au 31/12/2015 ;
- Dosage de la vitamine C durant l'hospitalisation.

III.4 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion ont été :

- Admissions ne correspondant pas aux dates imposées (erreur de données de la RCP du CHU de Poitiers) ;
- Patients vus en consultation uniquement ;
- Patients hospitalisés dans un autre service que le service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses du CHU de Poitiers ;
- Dosages de la vitamine C redondants pour un même patient durant les trois années (il a donc été intégré uniquement le résultat de la première hospitalisation).

III.5 Analyse statistique

Concernant la méthode statistique, les variables quantitatives ont été présentées par la moyenne et l'écart-type en cas de distribution normale, ou par la médiane et les 1^{ers} et 3^{èmes} quartiles.

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage. Les pourcentages ont été comparés via un test de comparaison de Chi2. Afin d'étudier l'association entre la carence sévère en vitamine C et les variables recueillies, une régression logistique a été utilisée.

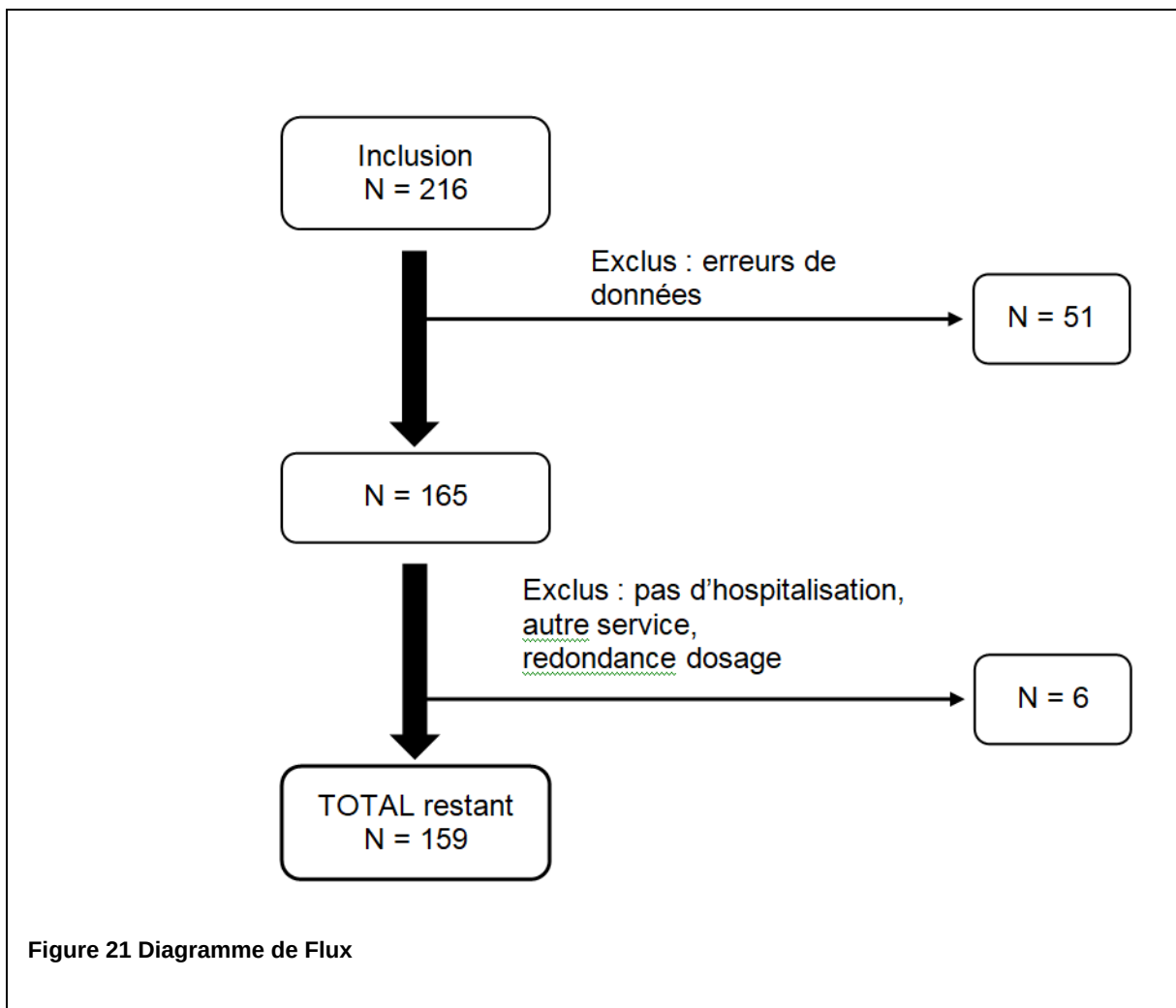
La colinéarité entre les variables a été recherchée. Les variables avec une p-value $< 0,25$ en analyse univariée étaient intégrées dans l'analyse multivariée, après évaluation de la linéarité. Les interactions bivariées avec un $p < 0,25$ ont été incluses. Enfin, l'analyse multivariée en régression logistique utilisait une procédure de sélection descendante, écartant d'abord les interactions, puis ensuite les variables avec un $p > 0,05$. L'ajustement du modèle était mesuré par le test de Hosmer et Lemeshow. Les analyses ont été réalisées sous SASv9.4 (NYC, USA).

IV Résultats

IV.1 Description de la population étudiée

Le nombre de patients transmis par le service de Réception Centralisée des Prélèvements sur ces trois années était au total de 216 patients. Les patients ont été anonymisés et numérotés de 1 à 216 avant d'être intégrés dans un tableur Excel répertoriant les caractéristiques clinico-biologiques étudiées.

Au total, 57 patients se sont retrouvés exclus de l'étude et 159 y ont été inclus.



Les caractéristiques cliniques des 159 patients étudiés, représentées dans le Tableau 1, montrent une population homogène avec 54% de femme (N=86) et 46% d'hommes (N=73). L'âge moyen était de 62,1 ans +/- 18,5 ans.

Neuf données étaient manquantes concernant le trouble de la coagulation.

On retrouve un équilibre dans les dosages en vitamine C en fonction des saisons.

Trente et un patients (soit 19%) présentaient une maladie auto immune dont :

- 19 patients une maladie de système non spécifique d'organe avec :

Deux lupus, un Gougerot Sjogren, une Vascularite à ANCA (Anticorps Anti-Cytoplasme des polynucléaires Neutrophiles), une Vascularite avec cryoglobulinémie, un Syndrome des AntiPhosphoLipides (SAPL), sept connectivites (dont trois Polyarthrites rhumatoïde, une spondylarthropathie, une pseudopolyarthrite rhizomélisque, et deux rhumatismes inflammatoires inclassés), deux sclerodermies, quatre maladies de Horton ;

- et 12 maladies de système spécifiques d'organe avec :

Une maladie cœliaque, une pemphigoïde bulleuse, trois Purpuras Thrombopéniques Immunologiques (PTI), quatre thrombopénies et anémies auto immunes, et trois thyroïdites auto immunes.

Au total, 16% des patients n'ont pas présenté de carence en vitamine C (N=26) contre 84% qui en présentaient une (N=133) dont 39 % une carence modérée (N=62) et 45% une carence sévère (N=71).

Concernant les caractéristiques des patients selon la carence en vitamine C, répertoriées dans le tableau 2 en trois groupes (absence de carence, carence, et carence sévère), on retrouve dans la population non carencée un âge moyen de 52,8 +/- 24 ans, 21% de femmes (N=18), 11% d'hommes (N=8), et un dosage moyen en vitamine C à 44,3 +/- 16,8 µmol/L.

On retrouve une hétérogénéité des dosages en fonction des saisons avec 42% en été, et 8% en automne.

En ce qui concerne la population carencée en Vitamine C, on retrouve un âge moyen de 63,9 +/- 16,7 ans, 79% de femmes (N=68), 89% d'hommes (N=65), et un dosage moyen en vitamine C à 7,7 +/- 8,0 µmol/L. On retrouve une homogénéité des dosages en fonction des saisons.

Pour la population présentant une carence sévère en vitamine C, on retrouve un âge moyen de 61,2+/-15,5 ans, 37% de femmes (N=32), 53% d'hommes (N=39), et un dosage moyen en vitamine C à 1,3+/-2,0 $\mu\text{mol/L}$. On retrouve aussi une homogénéité des dosages en fonction des saisons.

Variables	Valeurs N (%)
Age (ans)	62.1 +/- 18.5
Sexe (Féminin : F ; Masculin : M)	F : 86 (54 %) ; M : 73 (46 %)
Maladie auto-immune	31 (19 %)
Hémorragie	92 (58 %)
Traitement anti agrégant plaquettaire ou anticoagulant	68 (43 %)
Facteur de risque de carence en vitamine C	0 : 35 (22 %) 1 : 59 (37 %) 2 : 36 (23 %) 3 : 21 (13 %) > 3 : 8 (5 %)
Exogénose	31 (19 %)
Tabagisme	42 (26 %)
Diabète	34 (21 %)
Thrombopénie	42 (26 %)
Trouble de la coagulation	56 (35 %)
Carence en vitamine C	133 (84 %)
Absence de carence en vitamine C	26 (16 %)
Carence modérée en vitamine C	62 (39%)
Carence sévère en vitamine C	71 (45 %)
Saison	Printemps : 34 (21 %) Eté : 52 (33 %) Automne : 24 (15 %) Hiver : 49 (31 %)

Tableau 3 Caractéristiques cliniques des patients

Variables	Non Carencé N = 26	Carence N = 133	Carence sévère N = 71
Age (ans)	52.8+/-24	63.9+/-16.7	61.2+/-15.5
Femme	18/86 : 21 %	68/86 : 79 %	32/86 : 37%
Homme	8/73 : 11 %	65/73 : 89 %	39/73 : 53 %
Valeur moyenne de la vitamine C (µmol/L)	44.3+/-16.8	7.7+/-8.0	1.3+/-2.0
Hémorragie	46 %	60 %	56 %
Traitement anti agrégant plaquettaire ou anticoagulant	19 %	47 %	47 %
Facteur de risque de carence en vitamine C	0 : 31% 1 : 54 % 2 : 8 % 3 : 4 % >3 : 3 %	0 : 20% 1 : 33 % 2 : 26 % 3 : 15 % >3 : 6 %	0 : 14% 1 : 24 % 2 : 35 % 3 : 18 % >3 : 9%
Exogénose	8 %	21 %	32 %
Tabac	19 %	27 %	37 %
Diabète	15 %	22 %	20 %
Thrombopénie	15 %	27 %	25 %
Trouble de la coagulation	12 %	40 %	42 %
Saison	Printemps : 19 % Eté : 42 % Automne : 8 % Hiver : 31 %	Printemps : 22 % Eté : 32 % Automne : 15 % Hiver : 31 %	Printemps : 21 % Eté : 23 % Automne : 18 % Hiver : 38 %

Tableau 4 Caractéristiques des patients selon la carence en vitamine C

IV.2 Objectif principal

Après analyse uni et multivariée modélisant l'association entre la carence sévère en vitamine C et les facteurs d'intérêts (tableau 3), on retrouve une association significative entre le nombre de FDR de carence en vitamine C et une carence sévère ($p=0,0003$ dans l'analyse univariée et $p= 0,01$ dans l'analyse multivariée).

L'association est 8,7 fois plus grande pour 2 FDR chez les patients en carence sévère (Odd Ratio (OR) et intervalle de confiance à 95% (IC95) : 8,7 [2,3-32,9] ; ($p=0,01$)).

Toutefois, il n'est pas retrouvé d'association pour un, trois ou plus de trois FDR de carence ($p=0,01$) avec respectivement OR et IC95 à 1,3 [0,5-3,7] ; 4,0 [0,7-24,0] ; 5,2 [0,8-7,7].

Facteurs	P univarié	Analyse multivariée	
		OR et IC95	Pvalue
Maladie auto-immune	0.14	0.9 [0.4-2.5]	0.91
Trouble coagulation	0.16	2.4 [1.0-5.5]	0.04
Saison	0.11	Ref	0.03
Eté		3.7[1.1-12..7]	
Automne		4.3 [1.6-11.7]	
Hiver		2.2 [0.8-7.7]	
Printemps			
FDR	0.0003	Ref	0.01
0		1.3 [0.5-3.7]	
1		8.7 [2.3-32.9]	
2		4.0 [0.7-24.0]	
3		5.2 [0.4-62.3]	
>3			
Tabac	0.006	0.9 [0.1-2.9]	0.93
Exogénose	0.003	0.3 [0.1-1.3]	0.11
Diabète	0.77	2.5[0.8-7.7]	0.10
Age	0.06		
< 50			
51-66			
67-77			
> 77			
Sexe	0.04		
Hémorragie	0.72		
Traitement anti agrégant plaquettaire ou anticoagulant	0.39		
Thrombopénie	0.91		

Pas de loglinéarité pour l'âge qui a été considéré comme une variable qualitative à 4 classes.

FDR : Facteur De Risque de carence en vitamine C.

Tableau 5 Analyse uni et multivariée modélisant l'association entre la carence sévère en vitamine C et les facteurs d'intérêts

IV.3 Objectif secondaire

IV.3.1 Analyse univariée

On retrouve une association significative entre le sexe ($p=0,04$), le tabac ($p=0,006$), l'alcool ($p=0,003$) et une carence sévère en vitamine C (tableau 4).

IV.3.2 Analyse multivariée

Concernant l'analyse multivariée modélisant l'association entre la carence sévère en vitamine C et les facteurs d'intérêts (tableau 4), on retrouve une association significative pour les saisons ($p=0,03$) et un trouble de la coagulation ($p=0,04$).

Pour les troubles de la coagulation, on retrouve une association significative 2,4 fois plus importante chez les patients en carence sévère (OR et IC95 : 2,4 [1,0-5,5] ; $p=0,04$).

L'association carence sévère et saison est 3,7 fois plus importante en automne par rapport à l'été (OR et IC95 : 3,7[1,1-12,7] ; $p=0,03$).

L'association carence sévère et saison est 4,3 fois plus importante en hiver par rapport à l'été (OR et IC95 : 4,3[1,6-11,7] ; $p=0,03$).

Il n'est pas retrouvé d'association concernant les maladies auto immunes.

Il n'est pas retrouvé d'autre association.

V Discussion

V.1 Rappel des principaux résultats

Lors de notre étude des pratiques en médecine interne, nous avons pu mettre en évidence que 84% des patients présentaient une carence en vitamine C dont 45% une carence sévère.

Il a été montré une association significative entre le nombre de FDR de carence (pour 2 FDR) et une carence sévère en vitamine C (OR = 8,7 ; $p=0,01$).

Concernant l'objectif secondaire, une association significative a été montrée entre une carence sévère et un trouble de la coagulation (OR = 2,4 ; $p=0,04$), ainsi qu'entre une carence sévère et les saisons pour l'automne et l'hiver (respectivement OR = 3,7 ; OR = 4,3 ; $p=0,03$).

Les autres variables étudiées n'ont pas montré d'association.

V.2 Intérêts de l'étude

Les cas de scorbut ou de carence en vitamine C sont encore nombreux dans la littérature (3,4,35–37,39–41), et montrent même que les carences en vitamine C sont fréquentes et sous évaluées (2,3), alors que la présence de celle-ci dans l'organisme, est nécessaire pour de multiples fonctions biologiques.

Cette étude rétrospective offre un éclairage sur le pourcentage de patients présentant une carence en vitamine C dans un service de Médecine Interne, lorsque le clinicien le suspecte. Elle permet également de repérer d'éventuelles associations entre une carence sévère et les variables étudiées (facteurs de risque, saisonnalité, signes hémorragiques, troubles de la coagulation, etc.).

De plus, cette étude met en exergue des enjeux certains en termes de santé publique. Pouvoir traiter les patients suspects de carence, sans avoir nécessairement besoin de pratiquer un dosage de l'ascorbémie, coûteux et non remboursé par la Sécurité sociale, permettrait des économies budgétaires non négligeables. En effet, le coût d'un dosage en vitamine C est d'environ 43 euros alors que le coût d'un traitement journalier est d'environ 50 centimes par voie parentérale (ampoule de 1g d'acide ascorbique) et d'environ 20 centimes par voie orale (comprimé de 500 mg ou 1g d'acide ascorbique).

Un traitement d'un mois par voie orale serait donc d'environ 6 euros si le patient prend un comprimé de 500 mg par jour. Toutefois, si on divise les comprimés en quatre avec deux prises par jour (pour ne pas dépasser le seuil de saturation plasmatique de 200 mg par jour, et pour se rapprocher du seuil d'absorption optimal aux alentours de 100 mg), le coût de revient serait divisé par deux, soit d'environ 3 euros. Le coût de santé publique est donc bien moindre en supplémentant un individu dès lors que la suspicion de carence est présente, plutôt que de doser l'ascorbémie.

V.3 Puissance de l'étude

Les variables étudiées ont été sélectionnées selon les données de la littérature. (2,42) L'échantillon était assez élevé (N=159) et portait sur 3 années d'étude.

D'un point de vue éthique, la méthodologie de cette étude a permis de garantir l'anonymat des patients recrutés. D'autre part, dans la mesure où celle-ci était

rétrospective, les patients étudiés ont bénéficié des examens et des soins identiques à ceux qui n'en n'ont pas fait partie.

Par ailleurs, nous avons tenté dans notre étude, d'essayer d'intégrer de nouveaux éléments absents dans la littérature, tels que :

- la recherche d'une association entre les facteurs de risque de carence en vitamine C et une carence sévère, ainsi qu'une association entre d'autres variables et une carence sévère.

- dichotomiser les niveaux de carence (moyen et sévère) afin de repérer s'il existait une association entre le nombre de FDR et un niveau de carence.

De plus, l'étude comprenait des prélèvements effectués sur toute l'année pour éviter un biais de sélection en fonction des saisons. Les conditions de prélèvement (dans la glace, à l'abri de l'air et de la lumière) étaient respectées. En cas de non-conformité, les prélèvements avaient été effectués à nouveau.

V.4 Limites de l'étude

Tout d'abord ce travail, qui est une étude rétrospective, prend en compte uniquement les patients chez qui un dosage de l'ascorbémie a été effectué. Il existe donc un biais de sélection puisque nous ne disposons que des résultats des patients chez qui le clinicien suspectait probablement déjà un déficit en vitamine C. Pour éviter ce biais, il aurait fallu examiner les résultats d'ascorbémie de tous les patients hospitalisés dans le service (suspect ou non de carence).

Une telle étude serait cependant assez coûteuse et plus complexe à réaliser d'un point de vue éthique. En effet, nous pouvons nous questionner déontologiquement quant à la pratique d'un examen invasif sur un patient qui n'en nécessite pas réellement le besoin.

De plus, l'échantillon comprend seulement des patients hospitalisés et non les patients vus en consultation, générant un nouveau biais de sélection sur la population de Médecine Interne.

Nous pourrions même aller plus loin en préconisant une étude sur une population de médecine de ville afin que l'étude soit réellement représentative de la population générale.

Au regard de ces biais, il est important de souligner que notre étude manque de puissance. De ce fait il est possible que certains résultats se soient avérés non significatifs. En effet, les résultats du tableau 3 ne sont pas significatifs pour un, trois ou plus de trois facteurs de risque de carence, de même que pour la consommation tabagique, l'exogénose ou le diabète. Egalement, les résultats des analyses multivariées n'ont pas pu être interprétés concernant l'âge, le sexe, les hémorragies, les traitements anticoagulants ou antiagrégants, ou la thrombopénie. De plus, il aurait été intéressant d'obtenir des résultats pour toutes les carences confondues mais aucune donnée n'a pu être analysée.

Par ailleurs, par manque de données retrouvées dans les dossiers, ce travail ne tient malheureusement pas compte d'une quelconque supplémentation vitaminique, ou des habitudes de vie, à savoir une alimentation pauvre ou riche en fruits et légumes frais. Il aurait donc été intéressant de connaître ces informations afin d'exclure les patients supplémentés en vitamines et d'intégrer le mode de consommation en fruits et légumes frais comme facteur de risque de carence (en créant quatre sous-groupes : aucune consommation en fruit et légume frais, moins de 3, moins de 5, et au moins 5).

V.5 Comparaison aux données de la littérature

L'étude de Fain.O de 2003 montrait que l'hypovitaminose C était fréquente chez les patients hospitalisés en Médecine Interne et que les principaux facteurs de risques de carence étaient les conditions de vie et la consommation excessive d'alcool et de tabac. (42) Notre étude laisse entrevoir des résultats similaires bien que nous ne disposions pas des dosages de tous les patients hospitalisés en Médecine Interne.

De plus, l'étude SU.VI.MAX a montré que la supplémentation en vitamines et minéraux diminue l'incidence de cancer et de toute cause de mortalité chez les hommes mais pas chez les femmes car leur statut en antioxydant de base est inférieur à celui des femmes. (43) Notre étude retrouve également une association entre le sexe et une carence sévère dans l'analyse univariée.

L'étude de Schectman retrouvait une association entre tabagisme et carence en vitamine C et celle de Fain une association entre l'éthylotabagisme et une

carence. (42,44) Ces deux études rejoignent la notre dans le sens où elle retrouvait une association significative avec le tabac et l'alcool dans l'analyse univariée. Malheureusement par manque de puissance, il n'en était pas de même dans l'analyse multivariée.

V.6 Prévention du scorbut

La prévention du scorbut consiste en une alimentation équilibrée riche en fruits et légumes frais. Les recommandations actuelles du Comité pour la Santé préconisent une consommation d'au moins cinq fruits et légumes par jours correspondant à l'ingestion d'environ 150 à 200 mg de vitamine C. (2,3) Effectivement, comme nous avons pu le voir dans la partie « régulation de l'homéostasie de la vitamine C », lorsque la dose de vitamine C ingérée dépasse le seuil plasmatique de 70 $\mu\text{mol/L}$ (correspondant à une absorption de 200 mg/j), l'excrétion urinaire et l'élimination fécale augmentent selon une courbe sigmoïdienne. Ainsi, une supplémentation supérieure à 200 mg par jour n'est pas recommandée même s'il n'existe pas de surdosage en vitamine C. Cependant lorsque la dose quotidienne de vitamine C ingérée est inférieure à 100 mg par jour, elle est quasiment intégralement réabsorbée par la membrane glomérulaire, démontrant ainsi l'utilité d'une quantité journalière située entre 100 et 200 mg par jour.

Il faut toutefois prendre des précautions chez les patients aux antécédents d'hémochromatose et de lithiase urinaire, au vue des fonctions biologiques de la vitamine C concernant l'absorption du fer et la formation d'oxalate, même s'il n'existe pas de contre indication absolue à la prise de vitamine C.

Les apports en vitamine C peuvent être déterminés à partir de tables alimentaires retrouvées sur la table CIQUAL (Centre d'Information sur la Qualité des Aliments) provenant du site internet de l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement, et du travail.

Le cassis, le persil frais, le poivron rouge cru, le poivron vert cru, le radis noir cru, le kiwi, la fraise, l'orange, et le citron sont des fruits et légumes ayant une teneur importante en vitamine C. Quelques abas peuvent également contenir une teneur en vitamine C (tableau 6). (2,3)

Les apports quotidiens en vitamine C recommandés en France sont de 110 mg par jour chez l'adulte. Il est cependant recommandé un apport supplémentaire chez les femmes enceintes et les personnes âgées (>65 ans) (120 mg/j), chez les femmes allaitantes (130 mg/j), les fumeurs et les diabétiques (140 mg) (tableau 7) (2). Des apports supplémentaires sont préconisés pour les fumeurs car ceux-ci sont exposés à une accélération de la consommation métabolique de la vitamine C par rapport aux non fumeurs. Les personnes âgées sont aussi concernées par ces préconisations car c'est leur tranche d'âge qui présente la plus forte fréquence de risque de carence (probablement liés à certains facteurs physiologiques qui accompagne le vieillissement : perte de l'appétit, problèmes dentaires...). Il faut toutefois noter que même si les apports en vitamine C diffèrent d'un individu à l'autre, les enquêtes épidémiologiques françaises ont montré que les apports étaient plus élevés chez la femme que chez l'homme. Il semblerait aussi qu'environ 20% des adultes se situeraient en dessous des apports journaliers recommandés. (10)

Teneur en vitamine C (mg/100g)	Céréales	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux
200			Persil frais
160-200			Poivron rouge cru
100-150			Poivron vert cru
			Poivron rouge cuit
70-100			Kiwi
			Poivron vert cuit
60-70			Fraise
			Cresson
			Ciboulette fraîche
50-60	Céréales enrichies (petit déjeuner)	Ris de veau cuit	Chou rouge cru
			Chou de Bruxelles cuit
			Brocoli cuit
			Orange
			Citron
			Jus d'orange frais
			Chou-fleur cru
40-50			Oseille crue
			Mangue
			Groseille
			Clémentine
			Mandarine
			Épinard cru
35-40			Groseille à maquereau
			Chou-fleur cuit
			Chou de Bruxelles appertisé
			Soupe aux légumes
			Jus de pamplemousse frais
			Laitue
			Cerfeuil frais
30-35			Chou rouge cuit à l'eau
			Ail frais
			Mûre noire
25-30		Foie de veau cuit	Jus d'orange à base de concentré
			Jus de pamplemousse à base de concentré
			Melon
			Framboise
			Ratatouille niçoise
			Fruit de la passion
			Oseille cuite à l'eau
20-25		Foie de génisse cuit	Chou vert cuit
			Nectarine
			Jus de citron pasteurisé
			Courgette crue
			Myrtille
			Radis
			Mûre

Tableau 6 Teneur des aliments crus en vitamine C

(Fain O. Carences en vitamine C. Rev Med Interne. 2004;25:872-80)

Terrain	mg/jour
Nourrissons	50
Enfants de 1–3 ans	60
Enfants de 4–6 ans	75
Enfants de 7–9 ans	90
Enfants de 10–12 ans	100
Adolescents 13–19 ans	110
Adultes 20–60 ans	110
Femmes enceintes	120
Femmes allaitantes	130
Personnes âgées	120
Fumeurs	140
Diabétiques	140

Tableau 7 Apports nutritionnels conseillés en acide ascorbique

(Fain O. Carences en vitamine C. Rev Med Interne. 2004;25:872-80.)

V.7 Perspectives

Les déficits en vitamine C ne sont pas rares et sont pourtant sous diagnostiqués.

Notre étude semble tendre vers une possibilité de trouver des associations entre un nombre de facteur de risque de carence et un niveau de carence.

Il serait donc intéressant de réaliser une nouvelle étude prospective sur un échantillon plus important, chez tous les patients du service de Médecine Interne, sur toute une année, recherchant un lien entre le nombre de facteurs de risque et une carence voire rechercher les différents niveaux de carence en fonction du nombre de facteurs de risque. Cette perspective d'étude permettrait de dépister rapidement une carence par la clinique, sans avoir besoin d'un dosage coûteux et non remboursé par la Sécurité sociale, et de supplémer directement dès que le clinicien l'estime, comme il l'est déjà recommandé pour la vitamine D.

Effectivement, d'un point de vue économique en santé publique, il serait préférable de supplémer dès lors que la suspicion de carence est présente, plutôt que de doser l'ascorbémie.

Une étude montrant l'impact des facteurs de risque sur une carence en fonction du nombre de fruits et légumes frais consommés par jour, permettrait peut-être à l'avenir, de faire prendre conscience au sein de la population générale, de l'importance de la vitamine C, ainsi que de l'intérêt de consommer plusieurs fruits et légumes frais par jour.

VI Conclusion

A l'inverse des autres espèces animales, l'homme est incapable de synthétiser la vitamine C. Un apport régulier lui est donc nécessaire dans son alimentation, notamment en consommant des fruits et légumes frais.

Certaines études se sont intéressées à cette vitamine qui pourrait intervenir dans la lutte contre le cancer ou les pathologies cardiovasculaires grâce à ses propriétés antioxydantes, ou encore concernant son action sur de nombreuses fonctions biologiques ainsi que sur le tissu conjonctif.

Cependant, les carences en vitamine C ne sont pas rares et semblent être sous diagnostiquées à l'heure actuelle. Il paraît donc nécessaire de poursuivre les recherches qui permettraient de dépister les risques de déficit en vitamine C en fonction des antécédents médicaux, des habitudes de vie, et des signes cliniques. Une telle action préventive permettrait alors d'intervenir le plus précocement possible, avant que le stade de carence soit avéré et qu'apparaissent des conséquences néfastes pour la santé et le devenir du patient.

VII Bibliographie

1. LÉBOULANGER J. Les vitamines, biochimie-mode d'action-intérêt thérapeutique. ROCHE. 165-177.
2. Fain O. Carences en vitamine C. Rev Med Interne. 2004;25:872-80.
3. Zulfiqar A-A, Martin-Kleisch A, El Adli A, Andres E, Vogel T, Kadri N, et al. Carence en vitamineC: y penser chez le sujet âgé fragile. Nutr Clin Mtabolisme. 2016;30:198-200.
4. Khonsari H, Grandière-Perez L, Caumes E. Le scorbut n'a pas disparu : histoire d'une maladie réémergente. Rev Med Interne. 2005;26:885-90.
5. Raisonnier A. Structures Biologiques Objectifs prérequis pour Biochimie PCEM2 Biochimie métabolique et Régulations C1. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. 2010. 31.
6. Nishikimi M, Fukuyama R, Minoshima S, Shimizu N, Yagi K. Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulono-gamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. J Biol Chem. 1994;269:13685-8.
7. Nishikimi M, Koshizaka T, Ozawa T, Yagi K. Occurrence in humans and guinea pigs of the gene related to their missing enzyme L-gulono-gamma-lactone oxidase. Arch Biochem Biophys. 1988;267:842-6.
8. Cui J, Pan Y-H, Zhang Y, Jones G, Zhang S. Progressive pseudogenization: vitamin C synthesis and its loss in bats. Mol Biol Evol. 2011;28:1025-31.
9. DUCHADEAU C. Vitaminothérapie chez les volailles. Université de Toulouse; 2001.
10. Chepda T, Perier C, Chamson A, Frey J. Effets pro- et antioxydants de l'ascorbate. Nutr Clin Mtabolisme. 1999;13:115-20.
11. Les vitamines- Collège des Enseignants de Nutrition. © Université Médicale Virtuelle Francophone. 2010.
12. Duron-Bourzeix L. Le déficit en vitamine C des sujets âgés en institution. Signes et facteurs de risque. Etude en USLD. Université de Bordeaux U.F.R SCIENCES MEDICALES; 2014.
13. Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. J Nutr. 2007;137:2171-84.

14. Covarrubias-Pinto A, Acuña AI, Beltrán FA, Torres-Díaz L, Castro MA. Old Things New View: Ascorbic Acid Protects the Brain in Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci.* 2015;16:28194-217.
15. Lindblad M, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Regulation of vitamin C homeostasis during deficiency. *Nutrients.* 2013;5:2860-79.
16. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:3704-9.
17. Frei B, Birlouez-Aragon I, Lykkesfeldt J. Authors' perspective: What is the optimum intake of vitamin C in humans? *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2012;52:815-29.
18. MacDonald L, Thumser AE, Sharp P. Decreased expression of the vitamin C transporter SVCT1 by ascorbic acid in a human intestinal epithelial cell line. *Br J Nutr.* 2002;87:97-100.
19. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2004;15:3225-32.
20. Baxmann AC, De O G Mendonça C, Heilberg IP. Effect of vitamin C supplements on urinary oxalate and pH in calcium stone-forming patients. *Kidney Int.* 2003;63:1066-71.
21. McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science.* 2001;291:1755-9.
22. Formanowicz D, Sackmann A, Formanowicz P, Błażewicz J. Petri net based model of the body iron homeostasis. *J Biomed Inform.* 2007;40:476-85.
23. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:659-69.
24. Kavitha O, Thampan RV. Factors influencing collagen biosynthesis. *J Cell Biochem.* 2008;104:1150-60.
25. Mandl J, Szarka A, Bánhegyi G. Vitamin C: update on physiology and pharmacology. *Br J Pharmacol.* 2009;157:1097-110.
26. Canty EG. Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. *J Cell Sci.* 1 2005;118:1341-53.

27. Gelse K. Collagens—structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55:1531-46.
28. Shoulders MD, Raines RT. Collagen Structure and Stability. *Annu Rev Biochem.* 2009;78:929-58.
29. Carr A, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients.* 2017;9:1211.
30. Cowling RT, Park JI, Sotimehin AE, Greenberg BH. Ascorbate starvation alters endoplasmic reticulum-resident enzymes in cardiac fibroblasts, priming them for increased procollagen secretion. *J Mol Cell Cardiol.* 2017;113:1-8.
31. Patak P, Willenberg HS, Bornstein SR. Vitamin C Is an Important Cofactor for Both Adrenal Cortex and Adrenal Medulla. *Endocr Res.* 2004;30:871-5.
32. Carr AC, Shaw GM, Fowler AA, Natarajan R. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? *Crit Care Lond Engl.* 2015;19:418.
33. Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, John PJ, Sharma P. Vitamin C in disease prevention and cure: an overview. *Indian J Clin Biochem IJCB.* 2013;28:314-28.
34. Rebouche CJ. Ascorbic acid and carnitine biosynthesis. *Am J Clin Nutr.* 1991;54:1147-52.
35. Beaune G, Martin C, Martin D, Deplante JP, Heluwaert F, Ducret F. Vitamin C measurements in vulnerable populations: 4 cases of scurvy. *Ann Biol Clin.* 2007;65:65-9.
36. Léger D. Scurvy: reemergence of nutritional deficiencies. *Can Fam Physician Med Fam Can.* 2008;54:1403-6.
37. Errera M-H, Dupas B, Man H, Gualino V, Gaudric A, Massin P. Une cause inhabituelle d'anomalies rétinienne, hémorragies rétinienne révélatrices de scorbut. *J Fr Ophtalmol.* 2011;34:186.
38. Lazareth I, Hubert S, Michon-Pasturel U, Priollet P. Déficit en vitamine C et ulcères de jambe. Résultats d'une enquête cas témoins. *J Mal Vasc.* 2007;32:96-9.
39. Rethore S, Leblond P, Thebaud E, Sonna M, Legrand C, Rocourt N, et al. Unusual presentation of scurvy mimicking a neuroblastoma. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 2011;18:37-40.

40. Bendick C, Mey S. Haematomas and gingival bleeding. *Lancet Lond Engl.* 2012;379:2400.
41. Smith A, Di Primio G, Humphrey-Murto S. Scurvy in the developed world. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2011;183:752-5.
42. Fain O, Pariés J, Jacquart B, Le Moël G, Kettaneh A, Stirnemann J, et al. Hypovitaminosis C in hospitalized patients. *Eur J Intern Med.* 2003;14:419-25.
43. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med.* 2004;164:2335-42.
44. Schectman G. Estimating ascorbic acid requirements for cigarette smokers. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;686:335-46.

VIII Résumé

Dosage de la vitamine C en Médecine Interne : étude des pratiques. A propos d'une étude rétrospective sur 159 patients au CHU de Poitiers.

Introduction : La vitamine C ou acide L-ascorbique est une vitamine hydrosoluble non synthétisable chez l'homme. La perte de fonctionnalité du gène GLO synthétisant la L-gulono-γ-lactone oxydase permettant la biosynthèse de l'acide ascorbique contraint l'homme à l'absorber dans l'alimentation afin de ne pas en être carencé. Sa carence provoque à l'extrême le scorbut. Par ses propriétés d'oxydoréduction, l'acide ascorbique peut s'interconvertir en acide déhydroascorbique de façon réversible et agir sur de nombreuses fonctions biologiques comme l'absorption du fer, des réactions d'hydroxylation permettant la fabrication du collagène, des catécholamines, de la carnitine, et présente des propriétés antioxydantes jouant sur la stimulation immunitaire et le métabolisme des substances d'origine exogène.

Matériel et méthode : Une étude rétrospective sur les dosages en vitamine C de 159 patients a été réalisée dans le service de Médecine Interne du CHU de Poitiers du 01/01/2013 au 31/12/2015.

Résultats : Notre objectif principal en analyse multivariée retrouve une association significative entre 2 facteurs de risques (FDR) de carence et une carence sévère en vitamine C (OR = 8,7 ; p=0,01). Notre objectif secondaire en analyse multivariée retrouve une association significative entre une carence sévère et un trouble de la coagulation (OR = 2,4 ; p=0,04), ainsi qu'entre une carence sévère et les saisons pour l'automne et l'hiver (respectivement OR = 3,7 ; OR = 4,3 ; p=0,03).

Conclusion : Dans notre étude des pratiques, nous avons retrouvé une association significative entre 2 FDR de carence et une carence sévère en vitamine C. Il paraît nécessaire de poursuivre les recherches qui permettraient de dépister les risques de carence en vitamine C en prenant en compte les antécédents, les habitudes de vie, et les signes cliniques de chaque patient.

Mots clés : acide L-ascorbique, gène GLO, L-gulono-γ-lactone oxydase, carence, scorbut, réactions d'hydroxylation, antioxydant, facteurs de risque, Médecine Interne.

IX Serment



UNIVERSITE DE POITIERS

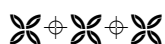


Faculté de Médecine et de
Pharmacie



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



Résumé

Dosage de la vitamine C en Médecine Interne : étude des pratiques. A propos d'une étude rétrospective sur 159 patients au CHU de Poitiers.

Introduction : La vitamine C ou acide L-ascorbique est une vitamine hydrosoluble non synthétisable chez l'homme. La perte de fonctionnalité du gène GLO synthétisant la L-gulono-γ-lactone oxydase permettant la biosynthèse de l'acide ascorbique contraint l'homme à l'absorber dans l'alimentation afin de ne pas en être carencé. Sa carence provoque à l'extrême le scorbut. Par ses propriétés d'oxydoréduction, l'acide ascorbique peut s'interconvertir en acide déhydroascorbique de façon réversible et agir sur de nombreuses fonctions biologiques comme l'absorption du fer, des réactions d'hydroxylation permettant la fabrication du collagène, des catécholamines, de la carnitine, et présente des propriétés antioxydantes jouant sur la stimulation immunitaire et le métabolisme des substances d'origine exogène.

Matériel et méthode : Une étude rétrospective sur les dosages en vitamine C de 159 patients a été réalisée dans le service de Médecine Interne du CHU de Poitiers du 01/01/2013 au 31/12/2015.

Résultats : Notre objectif principal en analyse multivariée retrouve une association significative entre 2 facteurs de risques (FDR) de carence et une carence sévère en vitamine C (OR = 8,7 ; p=0,01). Notre objectif secondaire en analyse multivariée retrouve une association significative entre une carence sévère et un trouble de la coagulation (OR = 2,4 ; p=0,04), ainsi qu'entre une carence sévère et les saisons pour l'automne et l'hiver (respectivement OR = 3,7 ; OR = 4,3 ; p=0,03).

Conclusion : Dans notre étude des pratiques, nous avons retrouvé une association significative entre 2 FDR de carence et une carence sévère en vitamine C. Il paraît nécessaire de poursuivre les recherches qui permettraient de dépister les risques de carence en vitamine C en prenant en compte les antécédents, les habitudes de vie, et les signes cliniques de chaque patient.

Mots clés : acide L-ascorbique, gène GLO, L-gulono-γ-lactone oxydase, carence, scorbut, réactions d'hydroxylation, antioxydant, facteurs de risque, Médecine Interne.