

Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 24 juin 2021

Par

Yann Tayon

Né(e) le 20 décembre 1993 à Limoges

L'hypovitaminose C ou scorbut : persistance d'une maladie oubliée

Thèse dirigée par Jeanne COOK-MOREAU et Françoise MARRE-FOURNIER

Examineurs :

M. Franck SAINT-MARCOUX, Professeur des universités

Mme Jeanne COOK-MOREAU, Maitre de Conférences

Mme Françoise MARRE-FOURNIER, Maitre de Conférences

Mme Adeline BLONDEL-CHAROY, Docteur en Pharmacie

Président

Co-directrice

Co-directrice

Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 24 juin 2021

Par Yann Tayon

Né(e) le 20 décembre 1993 à Limoges

L'hypovitaminose C ou scorbut : persistance d'une maladie oubliée

Thèse dirigée par Jeanne COOK-MOREAU et Françoise MARRE-FOURNIER

Examineurs :

M. Franck SAINT-MARCOUX, Professeur des universités

Mme Jeanne COOK-MOREAU, Maitre de Conférences

Mme Françoise MARRE-FOURNIER, Maitre de Conférences

Mme Adeline BLONDEL-CHAROY, Docteur en Pharmacie

Président

Co-directrice

Co-directrice

Juge



Liste des enseignants

Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges au 1^{er} octobre 2020

Doyen de la Faculté

M. le Professeur COURTIoux Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

M. LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

M. le Professeur BATTU Serge

M. le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, Parasitologie, Immunologie et Hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIoux Bertrand	Microbiologie, Parasitologie, Immunologie et Hématologie
M. DESMOULLIÈRE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean- Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques
Mme VIANA Marylène	Pharmacie galénique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme CHAUZEIX Jasmine	Microbiologie, Parasitologie, Immunologie et Hématologie
M. JOST Jérémy	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*)	Chimie analytique et bromatologie
Mme BEAUBRUN-GIRY Karine	Pharmacie galénique
Mme BÉGAUD Gaëlle	Chimie analytique et bromatologie
M. BILLET Fabrice	Physiologie
M. CALLISTE Claude	Biophysique et mathématiques
M. CHEMIN Guillaume	Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique	Chimie analytique et bromatologie
M. COMBY Francis	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme COOK-MOREAU Jeanne	Microbiologie, Parasitologie, Immunologie et Hématologie
Mme DELEBASSÉE Sylvie	Microbiologie, Parasitologie, Immunologie et Hématologie
Mme DEMIOT Claire-Élise (*)	Pharmacologie
M. FABRE Gabin	Biophysique et mathématiques
M. FROISSARD Didier	Botanique et cryptogamie
Mme JAMBUT Anne- Catherine (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LABROUSSE Pascal (*)	Botanique et cryptogamie
Mme LAVERDET Betty	Pharmacie galénique
M. LAWSON Roland	Pharmacologie
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, Parasitologie, Immunologie et Hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

M. MARCHAND Guillaume	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique	Mme AUDITEAU Émilie	Épidémiologie, statistique, santé publique
----------------------------------	-------------------------------------------------------------	----------------------------	-----------------------------------------------

Enseignants d'anglais

Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié	M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
----------------------------	---------------------	--------------------------	-----------------

Remerciements

Aux membres de mon jury,

À mon président de jury, Monsieur Franck SAINT-MARCOUX,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Pour votre pédagogie et vos enseignements au cours de ces différentes années d'études universitaires.

Soyez assuré de ma plus profonde reconnaissance.

À ma directrice de thèse, Madame Jeanne COOK-MOREAU,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse.

Pour votre gentillesse, votre patience, vos conseils durant mes années d'études et surtout pour la confiance que vous m'avez témoignée en acceptant de suivre ce travail.

Recevez mes remerciements les plus sincères.

À ma directrice de thèse, Madame Françoise MARRE-FOURNIER,

Vous ne vous en souvenez probablement pas, mais vous m'avez fait passer mon tout premier oral d'étudiant à la suite du stage officinal d'initiation, vous me faites aujourd'hui l'honneur de diriger cette thèse et d'ainsi m'aider à tourner la page de ma vie étudiante.

Pour votre gentillesse, votre accompagnement, vos conseils, votre patience et pour, après de nombreuses tentatives infructueuses, avoir compris comment prononcer mon nom de famille.

Recevez mes remerciements les plus sincères.

Au membre de mon jury, Madame Adeline CHAROY,

Pour la joie que vous me faites d'être dans le jury de ce travail.

Pour votre gentillesse et votre affection depuis toutes ces années.

Pour avoir été la première à me donner ma chance, m'avoir permis d'apprendre le métier de pharmacien d'officine et pour votre confiance sans faille.

Je vous remercie pour tout.

À mes proches,

À mes parents, Michel et Marie,

Ces quelques mots ne seront pas suffisants pour vous remercier de tout ce que vous avez fait pour moi.

Merci pour votre soutien inconditionnel tout au long de ma vie. Merci pour l'éducation que vous m'avez donnée, votre patience, votre aide, votre compréhension, votre amour. Vous m'avez aidé à grandir et permis de devenir l'homme que je voulais être, ça n'a pas de prix à mes yeux. Je vous aime infiniment.

À mon frère, David

Personne ne peut rêver d'un meilleur frère que toi. Merci de m'avoir supporté depuis tout ce temps et d'avoir toujours été là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci pour tous nos moments de complicité, nous en avons encore de très bons à passer ensemble. Sache que peu importe l'endroit ou le moment, tu pourras toujours compter sur moi.

À mes grands-parents et à toute ma famille,

Merci pour votre affection et vos encouragements. Je ne mesure pas la chance que j'ai de faire partie d'une si grande famille.

À ma meilleure amie Linh,

Je remercie la vie de nous avoir mis sur le même chemin. Sans toi toutes ces années d'études auraient été bien plus ternes. Nous avons traversé de nombreuses choses ensemble, je pourrais bien sur te remercier pour avoir partagé énormément de bons moments avec moi mais je te remercie encore plus pour ta présence lors des périodes plus sombres, dans les incertitudes et dans les moments de peine de ces interminables études. Merci d'avoir éclairé ces différentes années, sache que tu auras toujours mon amitié et mon soutien sans faille. J'espère que nous aurons encore beaucoup d'autres joyeux moments à passer ensemble. Merci pour tout.

À Jean-Baptiste, Guillaume, François et Quentin,

J'aurais tellement de choses à dire à chacun de vous, vous avoir rencontrés est très probablement une des meilleures choses qui me soit arrivée durant ces années universitaires. Merci pour tous les bons moments passés avec chacun de vous. Je suis fier de pouvoir vous compter parmi mes plus proches amis.

À Sarah, Paul et Esther,

Merci de m'avoir permis de faire partie de votre famille en me faisant l'honneur de me demander d'être le parrain d'Esther. Votre confiance me touche infiniment. Sachez que je serais toujours là pour vous.

Aux amis rencontrés pendant ces différentes années d'études,

Hugues, Elisa, Pierre, Pascaline, Caroline, Bianca, Pauline, Jeanne et Loïc,

Merci pour tous les bons moments passés ensemble, je suis heureux d'avoir partagé ces années avec vous tous. Peu importe où le destin nous conduira, vous aurez toujours une place particulière dans ma vie.

Aux amis rencontrés bien avant,

Anne-Laure, Anthony, Claire, Elvis, Laura, Léa, Mélanie, Simon et Sissis,

Nous avons partagé tellement de chose ensemble depuis tout ce temps. Merci d'être toujours là après toutes ces années, je ne saurais vous dire à quel point votre amitié est précieuse à mes yeux.

À tous mes collègues, anciens et actuels,

Merci aux équipes de la Pharmacie de Saint-Victorien, de la Pharmacie Bouchardon, de la Pharmacie du Parc et de la Pharmacie Coiffe pour leur accueil, leur confiance, leurs conseils et les différents enseignements qu'elles ont pu me donner. J'aurais du mal à citer tout le monde mais je suis heureux d'avoir eu la chance de pouvoir apprendre mon métier auprès de vous tous. Un merci particulier aux étudiants avec qui j'ai la chance de travailler, merci de me faire confiance.

Soyez tous assurés de ma plus sincère reconnaissance.

À Laureen,

Mon tout petit chat. Merci de partager ma vie au quotidien, de me supporter chaque jour malgré la distance. Merci de toujours savoir trouver les mots dans les bons et les mauvais moments. Merci pour ton implication dans cette thèse, que ce soient les relectures, les reformulations ou le soutien moral, sans toi ce travail n'aurait pas été le même.

Je suis conscient de la chance que j'ai de t'avoir chaque jour à mes côtés. Ta gentillesse, ton humour, ta bienveillance et ton amour me comble de bonheur. Je suis pressé de voir ce que l'avenir nous réserve.

Je te l'ai certainement beaucoup trop dit mais je ne peux pas m'empêcher de te l'écrire ici : Je t'aime.

À Yannis,

J'espère que là où tu es, tu es fier de moi.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des abréviations.....	15
Introduction	17
Le scorbut à travers l'histoire.....	18
1.1. Durant l'Antiquité (-3000 av. J.-C. à 476 apr. J.-C.).....	18
1.2. Au Moyen-Âge (476 à 1492)	18
1.3. Les Temps Modernes (1492 – 1789)	19
1.3.1. L'expédition de Vasco de Gama vers les Indes (1497 – 1499)	19
1.3.2. Le premier tour du monde par Fernand de Magellan (1519 – 1522)	19
1.3.3. Les expéditions de Jacques Cartier vers le Nouveau Monde.....	21
1.3.3.1. La première expédition (avril 1534 – septembre 1534).....	21
1.3.3.2. La deuxième expédition (mai 1535 – juillet 1536).....	21
1.3.4. L'expédition de George Anson dans le Pacifique Sud (1740 – 1744).....	22
1.3.5. Les travaux de James Lind (1747).....	23
1.3.6. Les expéditions de James Cook et la mise en application des recommandations de Lind (1768 – 1771)	24
1.4. Durant l'époque contemporaine (depuis 1792).....	25
1.4.1. L'avènement du scorbut de terre	25
1.4.2. La découverte de la Vitamine C.....	26
Le scorbut	30
2.1. Définition.....	30
2.2. Physiopathologie.....	30
2.2.1. Différentes étiologies	30
2.2.1.1. Augmentation des besoins	31
2.2.1.2. Diminution des apports	31
2.2.1.3. Diminution de l'absorption	32
2.2.2. Symptomatologie.....	32
2.2.2.1. Phase initiale.....	32
2.2.2.2. Phase d'état.....	32
2.2.2.2.1. Les manifestations hémorragiques	33
2.2.2.2.2. Les manifestations ostéoarticulaires	34
2.2.2.2.3. Les manifestations cutanéomuqueuses	34
2.2.2.2.4. Les manifestations stomatologiques	35
2.2.2.2.5. Les manifestations psychologiques	36
2.2.2.3. Phase terminale	36
2.2.2.4. Cas particulier du scorbut infantile	37
2.2.3. Anomalies du bilan biologique associées au scorbut.....	38
2.2.3.1. L'anémie et autres anomalies de l'hémogramme et de la numération plaquettaire	38
2.2.3.2. L'hyposidérémie	38
2.2.3.3. Autres anomalies	38
2.3. Diagnostic du scorbut.....	38
2.4. Traitement du scorbut	39
La Vitamine C.....	41
3.1. Généralités	41
3.1.1. Formule et structure chimique	41

3.1.2. Propriétés physicochimiques de la vitamine C.....	42
3.2. Besoins humains et sources de vitamine C.....	42
3.3. Métabolisme de la vitamine C.....	45
3.3.1. Absorption et capture cellulaire.....	45
3.3.2. Transport et Distribution.....	47
3.3.3. Catabolisme et élimination.....	49
3.4. Rôle dans l'organisme.....	49
3.4.1. Activité antioxydante.....	49
3.4.1.1. Activité antioxydante directe.....	49
3.4.1.2. Activité antioxydante indirecte.....	50
3.4.2. Rôle dans les réactions d'hydroxylation.....	51
3.4.2.1. Synthèse du collagène.....	51
3.4.2.2. Synthèse des catécholamines naturelles.....	53
3.4.2.3. Synthèse de la carnitine.....	54
3.4.2.4. Catabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine.....	55
3.4.2.5. Synthèse et activation des hormones peptidiques.....	56
3.4.2.6. Métabolisme du cholestérol.....	58
3.4.2.7. Métabolisme des xénobiotiques.....	59
3.4.3. Action dans le métabolisme du fer.....	59
3.4.4. Rôle dans l'immunité et l'inflammation.....	60
Le scorbut de nos jours.....	62
4.1. Les différents profils à risque de développer une hypovitaminose C.....	62
4.1.1. Les personnes âgées.....	62
4.1.2. Les personnes en situation de précarité.....	62
4.1.3. Populations issues des pays en voie de développement.....	63
4.1.4. Personnes en situation de dépendance.....	64
4.1.4.1. Le tabagisme.....	64
4.1.4.2. L'alcoolisme.....	65
4.1.5. Personnes souffrant de pathologies perturbant le métabolisme de la vitamine C.....	65
4.1.5.1. Le diabète.....	65
4.1.5.2. L'insuffisance rénale.....	65
4.1.6. Patients souffrants de pathologies cachectisantes.....	66
4.1.6.1. VIH.....	66
4.1.6.2. Cancer.....	67
4.1.7. Patients présentant des déséquilibres alimentaires.....	69
4.1.7.1. L'alimentation déséquilibrée.....	69
4.1.7.2. Les régimes alimentaires restrictifs.....	70
4.1.8. Patients souffrant de pathologies psychiatriques.....	70
4.1.9. Patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques intestinales.....	72
4.1.10. Les nourrissons et les jeunes enfants.....	74
4.2. Recommandations nutritionnelles en France.....	75
4.2.1. Définitions.....	76
4.2.1.1. Besoin nutritionnel moyen (BNM).....	76
4.2.1.2. Référence nutritionnelle pour la population (RNP).....	76
4.2.1.3. Apport satisfaisant (AS).....	76
4.2.1.4. Intervalle de référence (IR).....	76
4.2.1.5. Limite supérieure de sécurité (LSS).....	76
4.2.2. Références nutritionnelles pour la vitamine C.....	76

4.3. Habitudes de consommations en France	77
4.4. Prévention du scorbut	79
Conclusion	80
Références bibliographiques	82
Annexes	93
Serment De Galien.....	99

Table des illustrations

Figure 1 : Portrait de James Lind (12)	23
Figure 2 : Portrait d'Albert Szent-Györgyi	28
Figure 3 : Synthèse de l'acide L-ascorbique selon le procédé de Reichstein-Grussner (31)	29
Figure 4 : Purpura pétéchiol périfolliculaire lié au scorbut (48).....	33
Figure 5 : Hématome et pétéchiol périfolliculaires chez un patient scorbutique (50)	34
Figure 6 : Hémorragies périfolliculaires et poils avec aspect « en tire-bouchon » chez un patient atteint du scorbut (56)	35
Figure 7 : Gingivite hypertrophique et hémorragique due au scorbut (58).....	36
Figure 8 : Structure chimique de l'acide ascorbique	41
Figure 9 : Représentation des trois formes existantes de vitamine C (74)	42
Figure 10 : Absorption de la vitamine C à travers l'épithélium intestinal (79)	45
Figure 11 : Oxydation de l'anion ascorbate (80)	50
Figure 12 : Principales étapes de la formation d'une fibre de collagène (100)	52
Figure 13 : Schéma simplifié de la biosynthèse des catécholamines (104).....	53
Figure 14 : Schéma de biosynthèse de la carnitine (107)	55
Figure 15 : Schéma du catabolisme de la tyrosine (109)	56
Figure 16 : Structure de l'enzyme <i>peptidylglycin α-amidating monooxygenase</i> (111)	57
Figure 17 : Schéma de la réaction d' α -amidation de certaines hormones peptidiques (111).....	58
Figure 18 : Métabolisme intestinal du fer (115)	60
Figure 19 : Fiche conseil concernant le scorbut à destination du pharmacien d'officine.....	81

Table des tableaux

Tableau 1 : Les différentes formes galéniques de vitamine C existantes (73).....	40
Tableau 2 : Références nutritionnelles pour la population en acide ascorbique d'après les nouvelles recommandations de l'ANSES (46) (76)	43
Tableau 3 : Teneur moyenne en vitamine C de certains aliments selon la table CIQUAL de composition nutritionnelle des aliments (mg/100g) (77) (78).....	44
Tableau 4 : Principaux mécanismes de transport membranaire de la vitamine C (80).....	46
Tableau 5 : Concentrations de l'acide ascorbique dans le plasma et les tissus chez l'Homme (80).....	48
Tableau 6 : Enzyme nécessitant l'action de l'acide ascorbique comme cofacteur (98)	51
Tableau 7 : Classification de la maladie rénale chronique selon le débit de filtration glomérulaire (145)	66
Tableau 8 : Bilan pathologique de six patients atteints d'un cancer et ayant développés un scorbut (41)	68
Tableau 9 : Bilan biologique de six patients atteints d'un cancer et ayant développés un scorbut (41)	68
Tableau 10 : Causes et mécanismes de la dénutrition au cours des MICI (164).....	73
Tableau 11 : Normes concernant les teneurs minimales et maximales en vitamine C contenues dans les différents types de préparations pour nourrissons (167).....	74

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ANC : Apports Nutritionnels Conseillés

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

AS : Apport Satisfaisant

BNM : Besoin Nutritionnel Moyen

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIM 11 : Classification Internationale des Maladie, 11^{ème} édition

CIQUAL : Centre d'Information sur la Qualité des aliments

Dcytb : Duodenal cytochrome reductase b

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DHA : Déhydroascorbate

DHSS : Department of Health and Social Security

DMT1 : Divalent Metal Transporter 1

DOPA : Dihydroxyphénylalanine

G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase

GLUT 1 : Glucose Transporteur 1

GLUT 3 : Glucose Transporteur 3

GLUT 4 : Glucose Transporteur 4

Gly : Glycine

HAS : Haute Autorité de Santé

HCP 1 : Heme Carrier Protein 1

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

IMC : Indice de Masse Corporelle

INRA : Institut National de la Recherche Agronomique

IR : Intervalle de Référence

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

LSS : Limite Supérieure de Sécurité

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales

NADPH : Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAL : Peptidyl- α -Hydroxyglycine α -Amidating Lyase
PAM : Peptidylglycin α -Amidating Monooxygenase
PHM : Peptidylglycine α -Hydroxylating Monooxygenase
PNNS : Plan National Nutrition Santé
RNP : Références Nutritionnelles pour la Population
SDF : Sans Domicile Fixe
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SVCT 1 : Sodium Vitamin C Transporter 1
SVCT 2 : Sodium Vitamin C Transporter 2
TCA : Troubles des Conduites Alimentaires
TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs
TSA : Trouble du Spectre de l'Autisme
UICPA : Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Le scorbut correspond à une maladie carencielle, l'hypovitaminose C. Par cette nature, cette affection a pu apparaître à tout moment de l'histoire de l'humanité. Toutefois, l'histoire de cette maladie est classiquement associée à la période entre le XV^{ème} et le XVIII^{ème} siècle, périodes durant lesquelles les avancées technologiques et scientifiques ont permis la mise en place de grandes expéditions maritimes longues de plusieurs mois à la recherche de nouvelles routes commerciales ou de nouveaux territoires à conquérir. Lors de ces longs voyages les escales sont rares voire inexistantes et les quantités de vivres sont limitées, c'est dans ce contexte que le scorbut va apparaître et décimer les équipages ce qui lui vaudra son surnom de « Peste des mers ».

L'histoire du scorbut est intimement liée à l'histoire de la médecine elle-même. En effet c'est en recherchant un traitement et un moyen de prévenir l'apparition de cette maladie que James Lind réalise, à bord du HMS Salisbury, ce qui aujourd'hui est considéré comme le premier essai clinique de l'histoire aboutissant à la mise en évidence des propriétés antiscorbutiques des agrumes. C'est également la recherche d'un traitement antiscorbutique qui a permis la découverte de la Vitamine C par Jack Drummond en 1919, vitamine qui sera isolée plus tard par Szent-Gyorgyi en 1928.

Souvent associé au milieu marin, le scorbut peut également se développer sur terre. C'est ainsi que des cas de scorbut ont pu être rapportés lors de certains épisodes de guerre ou de famines tout au long de l'histoire de l'humanité.

Aujourd'hui le scorbut est une maladie oubliée pouvant parfois même être considérée comme disparue. Néanmoins, malgré des manifestations cliniques de moindre intensité que lors des siècles derniers, cette maladie continue d'affecter certaines populations à risque et son diagnostic ne doit pas être oublié face à des signes cliniques évocateurs.

Dans un premier temps, nous allons revenir sur l'histoire de cette maladie à travers les différentes époques. Puis nous reviendrons plus en détail sur l'hypovitaminose C, ses origines, sa physiopathologie et ses possibles complications. Par la suite nous nous attarderons sur la vitamine C, élément essentiel du traitement de cette pathologie. Enfin nous concluons par une revue de littérature visant à établir un état des lieux du scorbut de nos jours afin de mettre en évidence les populations à risque de développer cette carence ainsi que les différentes recommandations alimentaires émises pour prévenir une éventuelle carence en vitamine C.

Le scorbut à travers l'histoire

1.1. Durant l'Antiquité (-3000 av. J.-C. à 476 apr. J.-C.)

Du fait de son origine carencielle, le scorbut a pu apparaître à cette époque de l'histoire, notamment lors d'épisodes prolongés de famine ou de guerre. Néanmoins aucune certitude concernant l'existence de cas n'est permise car aucune trace ostéo-archéologique de scorbut n'a été retrouvée avant le Moyen-Âge. La rareté d'apparition de cette pathologie durant l'Antiquité peut s'expliquer par le fait que les technologies de l'époque ne permettaient que le développement d'une marine de cabotage, peu propice à l'apparition d'une carence en vitamine C. (1)

Toutefois, certains écrits retrouvés et datant de l'Antiquité font référence à des pathologies semblables au scorbut. On considère ainsi que la première description de la maladie a pu être établie en -1550 av. J.-C. dans le papyrus d'Ebers, un traité médical égyptien contenant notamment des descriptions de pathologies ainsi que des recettes de médicaments. (2)

Plus tard, on attribue à Hippocrate, une nouvelle description de la maladie contenue dans le *Corpus Hippocraticum* sous le nom d'« Ileos sanguin ». Les symptômes décrits sont les suivants :

« ... la bouche sent mauvais, les dents se détachent des gencives, du sang coule des narines. Parfois, il se développe des ulcérations sur les jambes, certaines guérissent, d'autres non, leur couleur est noire et la peau est fine... ». (3)

Néanmoins il est possible que cette description n'ait pas de rapport avec le scorbut. En effet, à ces symptômes s'ajoute la notion de splénomégalie, qui est une anomalie non retrouvée dans la physiopathologie du scorbut, mais typique des accès paludéens, affection beaucoup plus probable à cette période. (1)

On attribue également à Pline l'Ancien la description d'une maladie dite « à la bouche puante » affectant les soldats romains alors basés dans le désert d'Arabie et qui semble pouvoir être le scorbut de terre. Pline y évoque également l'*Herba Britannica*, une herbe qui semble capable de guérir la maladie (4).

1.2. Au Moyen-Âge (476 à 1492)

Le Moyen-Âge n'apporte que peu de progrès technologique en matière de navigation ce qui ne permet pas encore la mise en place d'expéditions de longue durée en mer. La marine reste encore à cette époque une marine de cabotage où les expéditions et les ravitaillements sont nombreux ce qui peut expliquer la rareté d'apparition des cas de scorbut de mer.

En revanche, des cas de scorbut de terre semblent s'être déclarés à cette époque en particulier durant les périodes de Croisades. Il semble notamment que ce soit cette pathologie qui ait affecté, en 1248, les Croisés durant la Septième Croisade de Louis IX en Egypte. En effet, les chroniqueurs de la Croisade, décrivent des symptômes semblables à ceux du scorbut apparaissant au cours du conflit. Jean de Joinville, un compagnon de Saint Louis, décrit la maladie de la façon suivante :

«... elle estoit telle que la char des jambes nous dessechoit jusqu'à l'os, et le cuir nous devenoit tanné de noir et de terre, à ressemblance d'une vieille house (botte) ; qui a

esté longtemps nancée (cachée) derrière les coffres ; et outre à nous aultres, qui avions cette maladie, nous venoit une autre persécution de maladie de la bouche, de ce que avions mangié de ces poissons, et nous pourrissoit la char d'entre les gencives, dont chascun estoit orriblement puant de la bouche». (5)

1.3. Les Temps Modernes (1492 – 1789)

Cette période est marquée par l'émergence de nouvelles technologies qui vont permettre de nombreuses avancées dans le domaine maritime. Ces progrès vont permettre le développement de navires capables d'effectuer de longues expéditions à travers les océans, c'est la fin de la marine de cabotage. Ayant conscience des possibilités qu'offrent ces nouveaux navires, les différentes grandes puissances européennes comme l'Espagne, l'Angleterre, le Portugal et la France vont entreprendre de grandes expéditions, longues parfois de plusieurs mois, dans le but de découvrir de nouvelles terres à coloniser ainsi que de nouvelles routes commerciales à exploiter.

C'est durant ces expéditions, où les escales peuvent se faire rares et où l'accès à une alimentation de qualité est impossible à assurer, que les premiers cas de scorbut de mer vont commencer à apparaître et à décimer les différents équipages.

1.3.1. L'expédition de Vasco de Gama vers les Indes (1497 – 1499)

Cette expédition est commandée en 1497 à Vasco de Gama par le roi du Portugal Manuel I^{er}, elle a pour but de découvrir une route maritime vers les Indes passant par le Cap de Bonne-Espérance découvert quelques années plus tôt par Bartolomeu Dias.

Le départ de l'expédition a lieu en Juillet 1497, elle embarque environ 160 marins répartis sur 4 navires. Vasco de Gama atteint les Indes 11 mois plus tard en mai 1498 en arrivant dans la ville de Calicut (aujourd'hui connue sous le nom de Kozhikode).

C'est durant le voyage retour que les premiers cas de scorbut clairement rapportés font leur apparition. Dans le journal de bord de l'expédition, Antão-Vas de Camões, décrit le mal affectant l'équipage :

« ... leurs gencives se gonflaient, étaient déformées, la chair pourrissait à mesure qu'elle croissait, elle pourrissait en dégageant une odeur si fétide et si affreuse que l'air en était empuanti. Nous n'avions pas d'habiles chirurgiens, ni de médecins adroits, mais sans praticien instruit il fallait bien cependant tailler et couper la chaire déjà putréfiée, car quiconque l'avait ne tardait pas à mourir ... ». (6)

Le passage au niveau du Cap de Bonne-Espérance permet un ravitaillement de la flotte mais il arrive trop tard pour permettre de sauver la vie de tous les marins. L'expédition est de retour au Portugal en juillet 1499, à son arrivée, seuls 44 marins sont encore vivants les autres ayant été décimés par le scorbut et la guerre.

1.3.2. Le premier tour du monde par Fernand de Magellan (1519 – 1522)

Magellan se voit confier en 1519, par le Roi d'Espagne Charles I^{er}, une expédition visant à découvrir une nouvelle route vers l'Asie passant par l'Ouest et non par le Cap de Bonne-

Espérance. L'expédition part de Séville le 10 août 1519, elle est composée de 5 caravelles embarquant un total de 265 marins.

Pour découvrir cette nouvelle route commerciale, l'expédition va devoir dans un premier temps franchir l'Atlantique. Ainsi, la flotte va descendre le Guadalquivir jusqu'au Sud de l'Espagne pour atteindre l'océan. Ensuite elle longera l'Afrique jusqu'à l'Équateur avant de mettre le cap sur le Brésil où elle arrivera en Novembre 1519. Durant cette première étape, une escale est réalisée à Tenerife dans le but de refaire les stocks de provisions avant de traverser l'océan.

À son arrivée au Brésil, Magellan et ses hommes se mettent à la recherche d'un passage fluvial au Sud menant à une route maritime. Les recherches conduiront Magellan jusqu'à un détroit qui emmène la flotte à l'Ouest du continent vers un nouvel océan. Magellan nomme ce nouvel océan « Pacifique » en raison du calme qui y règne et le détroit ayant permis le passage sera par la suite rebaptisé « Détroit de Magellan ». (7)

L'expédition débute alors la deuxième partie de son voyage vers l'Asie en traversant le Pacifique. Durant la traversée, les réserves de nourriture s'épuisent et se dégradent fortement alors que la flotte n'approche aucune terre habitée, empêchant ainsi toute reconstitution des stocks. Antonio Pigafetta, un compagnon de Magellan écrit à propos des conditions de vie à bord des navires :

« ... Nous ne mangions que du vieux biscuit tourné en poudre, tout plein de vers et puant de l'ordure d'urine que les rats avaient fait dessus après avoir mangé le bon. Et nous buvions aussi une eau jaune infecte. Nous mangions aussi les peaux de bœuf dont était garnie la grande vergue afin que celle-ci ne coupe pas les cordages. Elles étaient durcies par le soleil, la pluie et le vent. Et nous les laissions macérer dans la mer quatre ou cinq jours, puis nous les mettions un peu sur les braises. Et nous les mangions aussi. Et aussi beaucoup de sciure de bois et des rats qui coûtaient un demi-écu l'un, encore ne s'en pouvait-il trouver assez. ». (8)

C'est dans ces conditions difficiles que le scorbut commence à faire son apparition parmi les membres de l'équipage. Ainsi Pigafetta décrit :

« ... Les gencives commençaient à enfler, les dents se déchaussaient, tombaient, des abcès se formaient dans la bouche. Enfin, le palais enflait d'une façon si douloureuse, qu'ils ne pouvaient plus rien avaler et périssaient misérablement... ». (9)

L'expédition arrive dans les Îles Mariannes en mars 1521 après 3 mois de traversée. Une fois à destination, la flotte entreprend l'exploration des différentes îles et refait les stocks de nourriture permettant la guérison des marins atteints du scorbut.

Lors du voyage retour, la flotte se retrouve prise dans une guerre qui sera marquée par la mort de Magellan et de quelques membres de l'équipage ayant survécu à la traversée du Pacifique. L'expédition poursuit ensuite la route jusqu'au Cap de Bonne-Espérance où le scorbut se déclare de nouveau parmi les marins survivants.

L'expédition atteint Séville en septembre 1522. À son arrivée, il ne reste plus que 18 marins vivants les autres membres d'équipage ayant été majoritairement décimés par le scorbut.

1.3.3. Les expéditions de Jacques Cartier vers le Nouveau Monde

1.3.3.1. La première expédition (avril 1534 – septembre 1534)

La première expédition de Jacques Cartier vers le Nouveau Monde est commandée en 1534 par François I^{er}, elle a pour but de découvrir de nouveaux territoires pourvus de richesses abondantes à exploiter. Le départ de cette expédition a lieu à Saint-Malo en avril 1534, elle est composée de deux bateaux embarquant un total de 60 marins.

Le voyage jusqu'au Nouveau Monde s'effectue rapidement, la flotte atteint les côtes de Terre-Neuve 19 jours après le départ. Cartier entreprend ensuite une exploration des territoires situés dans la baie du fleuve Saint-Laurent qu'il nomme « Canada ». Il y établira également des contacts avec des indiens iroquois avant de repartir pour la France qu'il atteindra en Septembre 1534.

Aucun cas de scorbut ne se déclare parmi les membres d'équipage de cette expédition. L'absence d'apparition de la maladie peut s'expliquer par la rapidité avec laquelle l'équipage a atteint le Nouveau Monde ainsi qu'à la facilité de reconstitution des stocks de nourriture, la flotte étant restée constamment sur les rives du Saint-Laurent.

1.3.3.2. La deuxième expédition (mai 1535 – juillet 1536)

Auréolé du succès de la première expédition, François I^{er} commande à Cartier un second voyage vers le Nouveau-Monde à la recherche d'une route intérieure menant vers la Chine. Cette nouvelle expédition part de Saint-Malo le 16 mai 1535, elle est composée de 3 navires embarquant 110 membres d'équipage.

L'expédition atteint la baie du Saint-Laurent 50 jours plus tard puis s'engage dans le fleuve à la recherche d'une route fluviale vers la Chine. La flotte fait une première escale dans le village de Stadaconé, où l'équipage va se diviser en deux groupes, le premier continuant de parcourir le Saint-Laurent tandis que le deuxième se voit chargé de construire un fort destiné à l'hivernage avant le voyage retour vers la France. L'expédition poursuit la remontée du Saint-Laurent jusqu'au village Hochelaga qui deviendra plus tard Montréal avant de repartir vers Stadaconé pour passer l'hiver.

L'hivernage est rude, les stocks de nourriture sont rapidement épuisés et leur reconstitution est compliquée par le gel du fleuve. Ainsi, le scorbut se déclare et de nombreux marins commencent à succomber à la maladie. L'apparition du scorbut et ses symptômes sont décrits par l'Escarbot, le chroniqueur de l'expédition :

« ... La maladie commença autour de nous d'une merveilleuse sorte et de la plus incogneue ; car les ungs perdaient les substances et leur devenaient les jambes grosses et enflez, et les nerfs retirez et noircis comme charbon, et à aucuns toutes semées de gouttes de sang comme pourpre, puis montait la dicte maladie aux hanches, cuisses et espaulles, aux bras et au col, et à tous venait la bouche si infectée et pourrie par les gencyves, que toute la chair en tombait jusqu'à la racine des dent, lesquelles tombaient presque toutes, et tellement se esprint de la dicte maladie à nos trois navires, qu'à la my-février, de cent-dix hommes que nous étions, il n'y en avait que dix sains, et pour ce que la maladie nous était incogneue, feist le capitaine ouvrir le corps pour voir si nous aurions cognaissance d'icelle pour préserver, si possible estait, le persus, et fust trouvée qu'il avait le cœur blanc et flétry, environné de plus

d'un pot d'eau rosse comme dacte, le foye beau, mais le poumon fort noircy et mortifié et s'estait retiré tout son sang au-dessus de son cœur, pareillement avait la rate par devers l'échine ung peu entamée environ deux doigts, comme si elle eust été frottée sur une pierre... ». (10)

Toutefois, les autochtones connaissent la maladie et savent la traiter en préparant une décoction de feuille d'annedda, plante qui correspondrait au thuya occidental. Ainsi les marins n'ayant pas déjà succombés au scorbut commencent à guérir et l'expédition peut repartir pour la France où le restant de l'équipage arrivera en juillet 1536.

1.3.4. L'expédition de George Anson dans le Pacifique Sud (1740 – 1744)

Commodore de la marine anglaise, George Anson est chargé de mener une expédition dans le Pacifique Sud contre la marine espagnole afin de prendre le contrôle des Amériques. L'expédition quitte l'Angleterre à Plymouth le 18 septembre 1740, la flotte est composée de 6 navires embarquant environ 1 000 hommes.

En raison du départ tardif de l'expédition, la flotte arrive en Amérique du Sud à une période où la saison ne permet plus le passage du cap Horn. Ainsi, le voyage prend du retard et malgré des ravitaillements réguliers et des réserves de traitements réputés antiscorbutiques, comme l'élixir de vitriol ou le vinaigre, fournis par la *Royal Navy*, les réserves de nourriture se dégradent rapidement et les premiers cas de scorbut se déclarent en mars 1741. Anson décrit dans le journal de l'expédition « ... *Survint une circonstance des plus extraordinaires... les cicatrices de vieilles blessures, guéries depuis maintes années, se réouvrirent brutalement...* ». Également pris dans des tempêtes répétées, l'équipage perd lors de son passage 626 hommes et 3 navires. (11)

Après avoir franchi le Cap Horn, l'expédition fait une escale de 3 mois dans les Îles Juan Fernandez où les malades se rétablissent en consommant les nombreux fruits poussants sur l'île. Elle reprendra ensuite sa mission militaire contre les vaisseaux de la marine espagnole capturant plusieurs navires.

L'expédition entreprend ensuite une traversée de l'Océan Pacifique en mai 1742. Mais la traversée prend du retard et une nouvelle épidémie de scorbut se déclare en octobre après 5 mois passés en mer sans possibilité d'escale. Le scorbut décime l'équipage restant en mer et seuls 71 hommes parviennent à atteindre les Îles Mariannes. Le restant de l'équipage emprunte ensuite le Cap de Bonne-Espérance avant de rentrer en Angleterre en 1744.

1.3.5. Les travaux de James Lind (1747)



Figure 1 : Portrait de James Lind (12)

Les fortes pertes humaines de l'expédition d'Anson traumatisent l'Angleterre et encouragent James Lind, un médecin écossais, à débiter des recherches sur l'étiologie et le traitement du scorbut. En 1747, alors qu'il est affecté sur le HMS *Salisbury* dans le Golfe de Gascogne, une épidémie de scorbut se déclare dans l'équipage, Lind y voit une occasion unique d'étudier la maladie et va réaliser ce qui s'apparente au premier essai clinique de l'histoire.

Son travail se base sur les déductions réalisées lors des expéditions précédentes, notamment sur le fait que la consommation d'aliments frais semble permettre la guérison des symptômes de la maladie. Pour tenter de trouver le meilleur remède au scorbut parmi les antiscorbutiques connus, Lind va constituer un groupe de 12 marins scorbutiques et au même stade de la maladie. Il décrit les symptômes et les conditions de vie des malades de la façon suivante dans son *Traité du Scorbut* :

« ... Leur cas étaient aussi similaires que je le pouvais souhaiter. Ils avaient tous les gencives putréfiées et la peau couverte de taches, étaient atteints de langueur et souffraient de faiblesse aux genoux. Ils étaient étendus ensemble en un même endroit de l'avant-cale, qui se trouvait convenir aux malades, et ils étaient tous au même régime, à savoir, le matin du gruau à l'eau adouci de sucre ; souvent pour dîner un brouet de viande de mouton fraîchement abattue, et d'autres fois du pudding et des biscuits bouillis avec du sucre ; et à souper, de l'orge, des raisins secs, du riz et des groseilles, du sagou et du vin, ou équivalent. » (10).

Lind va ensuite répartir les malades en 6 groupes distincts contenant chacun 2 marins qui recevront 6 traitements différents pendant 14 jours, leurs conditions de vie et leur alimentations restant identiques les uns par rapport aux autres. Les 6 antiscorbutiques testés étant :

- Un quart de gallon de cidre par jour (soit à peu près 1 litre) ;
- 25 gouttes d'élixir de vitriol 3 fois par jour ;
- Deux cuillérées de vinaigre 3 fois par jour ;
- Une demi-pinte d'eau de mer par jour ;
- 2 oranges et un citron par jour ;

- Un électuaire fait d'après Lind « ...d'ail, de graines de moutarde, de racine de radis sauvage, de baume du Pérou et de gomme de myrrhe... ». (10)

Au bout de l'expérience, Lind s'aperçoit que le groupe ayant reçu le traitement à base d'agrumes a rapidement été guéri de la maladie contrairement aux autres groupes. Dans son Traité du Scorbut, Lind conclut à propos de son expérience : « ... J'observais ici seulement que le résultat de toutes mes expériences était que les oranges et les citrons étaient les remèdes les plus efficaces pour cette maladie en mer. ». (10)

Toutefois, même si son expérience permet de montrer le rôle essentiel des agrumes dans la guérison du scorbut, cette dernière ne permet pas la mise en évidence de l'origine carencielle de la maladie, Lind continue de penser que le scorbut est une maladie liée à l'air marin et à l'humidité qui bloquerait les glandes sudoripares empêchant ainsi l'élimination des humeurs indésirables. Il attribua donc les propriétés antiscorbutiques des agrumes à leur acidité qui selon lui permettait la destruction de ces humeurs. (13)

1.3.6. Les expéditions de James Cook et la mise en application des recommandations de Lind (1768 – 1771)

En 1768, James Cook, un capitaine de la Royal Navy est chargé par la Royal Society d'explorer l'Océan Pacifique pour observer le transit de Venus ainsi que pour chercher les traces de l'existence d'un éventuel continent austral. Il quitte ainsi Plymouth en direction du détroit de Magellan le 26 août 1768 à bord de l'HMB *Endeavour* avec une centaine d'hommes d'équipage parmi lesquels de nombreux scientifiques. La traversée de l'Atlantique s'effectue rapidement et l'expédition réalise une escale en Terre de Feu pour refaire un stock de provision avant de franchir le Cap Horn et d'atteindre l'Océan Pacifique.

Une fois le Cap Horn franchit, Cook atteint Tahiti en avril 1769. Sur place, il fera construire un fort et un observatoire où les scientifiques de l'équipage pourront étudier le transit de Vénus. L'observation terminée, l'expédition quitte Tahiti et entame la deuxième partie du voyage à la recherche de l'hypothétique continent austral. L'équipage atteint ainsi en octobre 1769 la Nouvelle-Zélande où Cook découvrira un détroit jusqu'alors non découvert qui deviendra le « détroit de Cook ».

L'expédition se dirige ensuite vers l'actuelle Tasmanie mais des conditions climatiques défavorables leur font perdre le cap et oblige l'équipage à naviguer vers le Nord où les marins découvriront en avril 1770 un territoire que Cook nommera *Point Hicks* se situant au Sud-est de l'Australie, faisant de Cook le premier navigateur à atteindre cette terre.

L'expédition entreprend ensuite le voyage retour vers l'Angleterre qu'elle atteindra avec succès le 12 juin 1771. C'est durant cette partie du voyage que le scorbut se déclare chez quelques membres d'équipage. Toutefois, Cook ayant connaissance des travaux de James Lind sur la maladie, réagit rapidement en mettant en place un régime alimentaire composé notamment de fruits frais et de choucroute. Ainsi les marins chez qui le scorbut s'est déclaré sont rapidement guéris et aucun autre cas de scorbut ne se développe lors du voyage.

L'expédition est un succès et atteint l'Angleterre en juillet 1771, l'application des règles hygiéno-diététiques recommandées par Lind aura permis de réduire considérablement les pertes humaines liées au scorbut.

Auréolé de la réussite de sa première expédition, Cook se voit confier par la Royal Society deux autres expéditions, la première, en 1772, visant à poursuivre la découverte du continent australien ainsi que de commencer la cartographie de ces nouveaux territoires tandis que la seconde, en 1776, a pour but d'explorer et de cartographier les eaux méconnues du Pacifique Nord. Durant ces deux nouvelles expéditions, Cook continue d'appliquer les recommandations de Lind en matière d'alimentation en embarquant notamment d'importante quantité de choucroute et de moût de malt et en organisant de manière régulière des escales pour ravitailler les navires en fruits frais. Les résultats de ces différentes mesures sont spectaculaires, la deuxième expédition compte quelques victimes du scorbut suite à un séjour prolongé dans l'Antarctique dû à des conditions de navigation difficiles et un ravitaillement impossible. En revanche, aucune victime de la maladie n'est à déplorer lors du troisième voyage ayant pourtant duré plus de 3 ans.

Les résultats obtenus par Cook sur ces expéditions en matière de santé des marins sont tels que la Royal Society lui attribue alors la médaille Copley en guise de reconnaissance pour sa contribution à l'amélioration de la santé des marins. (14)

Suite à l'observation des méthodes de Cook sur ses navires et des résultats remarquables obtenus sur d'autres flottes en expédition à l'époque, la Royal Navy va mettre en place une distribution systématique de grandes quantités de jus de citron sur ses bateaux pour prévenir l'apparition du scorbut chez ses membres d'équipage. Elle deviendra ainsi la première flotte à éliminer le scorbut à bord de ses navires, lui conférant, par la même occasion, un avantage certain lors des batailles contre les forces ennemies qui n'avaient pas de mesures préventives vis-à-vis du scorbut.

1.4. Durant l'époque contemporaine (depuis 1792)

1.4.1. L'avènement du scorbut de terre

Durant cette période, les progrès en matière de prévention de la maladie à bord des navires et l'obligation de la mise en place de ces mesures lors des grandes expéditions, font peu à peu disparaître le scorbut de mer. En revanche le scorbut continue de se manifester sous la forme du scorbut de terre de manière sporadique, en particulier lors d'épisodes de guerre ou de famine.

Ainsi, l'une des premières épidémies de scorbut de terre documentée et celle survenue à la prison de Millbank en 1825 où plusieurs détenus ont fait l'expérience, de manière simultanée, de symptômes semblables à ceux du scorbut. Ainsi, le docteur Latham, chargé des soins dans la prison décrit le cas de Henry Peers, un détenu atteint de la maladie :

« ... Sa bouche semblait dans un état de pourriture absolue, les gencives saignaient et se déchiraient, les dents se déchaussaient. Il avait également un resserrement des muscles des jambes et de l'hydropisie. ». (15)

Une étude menée par William Bally en 1843 montrera que l'apparition de ces cas sont en lien avec la décision de l'administration pénitentiaire de Millbank de modifier le régime alimentaire des détenus, leur retirant en particulier l'accès à certains aliments frais tels que les oignons et les pommes de terre jugés alors trop luxueux pour les détenus. (2)

Une autre forte concentration de cas de scorbut a été rencontrée lors de la Grande Famine survenue en Irlande entre 1845 et 1852. Durant cette période, les récoltes de pomme de terre

sont ravagées par le mildiou, une maladie due à *Phytophthora infestans* un eucaryote filamenteux. La pomme de terre étant une source importante de vitamine C pour la population de ce pays car elle représente une part essentielle du régime alimentaire des paysans irlandais, son manque entraîne l'apparition d'une importante famine dans la population corrélée à une forte recrudescence des cas de scorbut dans les hôpitaux irlandais. (16)

On note également, durant la fin du XIX^{ème} siècle, le développement important, dans la population pédiatrique anglaise, d'anomalies du développement osseux associées à des troubles hémorragiques. Pour mieux comprendre l'apparition de ce phénomène, le docteur Thomas Barlow, un physicien anglais, décide de mener une étude basée sur les cas de 31 enfants. Il en conclut que les différentes anomalies rencontrées sont en réalité les symptômes d'un scorbut infantile associé à un rachitisme et dont la survenue serait due à l'abandon de l'allaitement maternel par les familles anglaises et par son remplacement par des laits lyophilisés non enrichis en vitamine C et dans lesquels cette dernière est détruite lors du chauffage de la préparation. Pour traiter la maladie, Barlow propose un régime alimentaire composé de jus de viande, de lait et de jus d'orange. En hommage à ses travaux et aux avancées qu'ont permis ces derniers, le scorbut infantile est depuis nommé « Maladie de Barlow ». (17)

La période du milieu du XIX^{ème} siècle est également marquée par une émigration massive des populations européennes vers les États-Unis d'Amérique, en particulier vers la Californie, à la suite de la découverte, en 1848, d'or dans les eaux de l'American River. Commence alors en 1849 la Ruée vers l'or. Ainsi, on estime cette année-là, à environ 130 000 le nombre de « *forty-niners* » ayant fait le voyage jusqu'en Californie pour chercher l'or américain. Toutefois, une fois sur place, tous les pionniers ne rencontrent pas la fortune escomptée et beaucoup d'entre eux se retrouvent dans des conditions de vie difficiles tant au niveau du climat que des relations avec les populations autochtones. L'ensemble de ces conditions vont favoriser le développement du scorbut chez les immigrés et on estime que ce dernier serait responsable de la mort de plusieurs milliers d'entre eux. (18)

Ainsi au XIX^{ème} siècle, malgré le fait que le scorbut soit une maladie réversible et que des méthodes de prévention soient connues de tous, la cause de cette pathologie ainsi que la nature exacte de son remède sont encore inconnues et de nouveaux cas continuent d'apparaître de manière régulière. Toutefois, une théorie émise un siècle plus tôt par Thomas Trotter, un physicien écossais, refait surface à cette époque. Ce dernier émet en 1786 la théorie du « *Something* ». Selon lui il existerait, dans les végétaux, un élément qui donnerait au corps le moyen de lutter contre la maladie. La théorie de Trotter s'avèrera juste, mais il faudra attendre plus d'un siècle pour découvrir la substance en question. (19)

1.4.2. La découverte de la Vitamine C

C'est en 1907 que le premier pas vers la découverte de la vitamine C est effectué par deux médecins norvégiens Axel Holst et Theodor Frølich qui constatent, alors qu'ils effectuaient des recherches sur le béri-béri, que des cobayes soumis à un régime carencé en végétaux frais développent une maladie avec des symptômes semblables à ceux rencontrés par des enfants atteints de la maladie de Barlow. Une fois la maladie installée, ils réinstallent les fruits et les légumes frais dans l'alimentation des cobayes, l'adjonction de ces aliments va permettre la guérison des cobayes et donc du scorbut présent chez ces derniers. Ainsi, en créant expérimentalement le scorbut chez ces animaux et en éliminant ensuite la maladie, les deux

scientifiques prouvent la réversibilité du scorbut et tendent à confirmer la théorie émise par Trotter sur l'existence d'une substance présente dans les fruits et végétaux frais qui permettrait de combattre le scorbut. (20)

Durant la même période, en 1911, Kazimierz Funk, un biochimiste polonais découvre pour la première fois la thiamine, substance active dont le manque est responsable du béri-béri. Il choisit de lui donner le nom de vitamine, contraction de « *vital* » et de « *amine* ». À la suite de sa découverte, Funk émet l'hypothèse que de nombreuses autres maladies telles que le scorbut ou la pellagre pourraient être dues à une carence en molécules semblables à la thiamine. (21)

Suite aux travaux de Funk, un professeur de physiologie, Frederick Hopkins, émet, en 1912, une théorie selon laquelle des composés actifs inconnus existent dans la nourriture et que l'absence de leur absorption pourrait être à l'origine de différentes maladies. Pour étayer sa théorie, Hopkins va montrer que des rats se nourrissant exclusivement avec un régime « synthétique » composé de matières grasses, de protéines, de glucides et de sel voient leur croissance s'arrêter mais que cette dernière reprend lorsque ces mêmes animaux reçoivent en plus de ce régime alimentaire du lait de vache frais. (22)

Les théories de Funk et les travaux d'Hopkins vont ensuite permettre à deux biochimistes américains Elmer McCollum et Cornelia Kennedy de mettre en évidence, en 1916, deux composés actifs intervenants dans la croissance des rats : le facteur liposoluble A et le facteur hydrosoluble B. Deux ans plus tard, en 1918, Sylvester Zilva et Arthur Harden isolent un principe actif à partir du jus de citron et démontrent son action antiscorbutique en mettant en évidence la réversion du scorbut dans une population de cobayes. (23) (24)

En 1919, Jack Drummond, un biochimiste britannique, établit une première nomenclature des composés actifs apportés par l'alimentation seule et nécessaires à faible dose dans l'organisme pour prévenir l'apparition de certaines maladies. Il regroupe ses différents composés sous le nom de vitamines, et nomme ainsi respectivement « Vitamine A » et « Vitamine B » le facteur liposoluble A et le facteur hydrosoluble B découvert quelques années plus tôt par Kennedy et McCollum tandis que le facteur antiscorbutique découvert par Zilva et Harden sera nommé « Vitamine C ». (25)

Toutefois, l'homme à l'origine des plus grandes avancées dans le domaine de la recherche d'un traitement antiscorbutique est Albert Szent-Györgyi qui en 1927 met en évidence la présence dans le jus de citron d'un composé doté de propriétés anti-oxydante, ainsi que la présence de ce même composé dans les glandes de nombreux animaux. Szent-Györgyi va ensuite réussir à isoler ce composé à partir de glandes surrénales d'animaux et réussir à déterminer sa formule chimique $C_6H_8O_6$. Il décide ensuite de nommer ce composé « acide hexuronique ». En 1930, Szent-Györgyi va ensuite mener une expérience visant à démontrer l'action antiscorbutique de l'acide hexuronique chez des cobayes, des animaux incapables de synthétiser ce composé. Durant 90 jours, Szent-Györgyi va diviser les cobayes en deux groupes distincts, le premier groupe recevant de la nourriture bouillie et donc dépourvue d'acide hexuronique car lorsqu'il est présent dans les aliments, ce dernier est dégradé par la chaleur. Le second groupe va quant à lui recevoir un régime alimentaire riche en aliments renfermant le composé. Les cobayes sont ensuite étudiés et Szent-Györgyi observe que les animaux ne recevant pas le composé présentent des signes typiques du scorbut tandis que ceux nourris avec des aliments riches en acide hexuronique sont parfaitement sains. Suite à cette découverte, Szent-Györgyi renommra l'acide hexuronique en acide ascorbique,

contraction d'anti-scorbutique, pour souligner le rôle de ce composé dans cette pathologie.
(26) (27)



Figure 2 : Portrait d'Albert Szent-Györgyi

Deux ans plus tard, en 1932, le biochimiste Charles Glu King et son équipe mettent en évidence la correspondance entre l'acide hexuronique découvert par Szent-Györgyi et le principe actif antiscorbutique découvert par Zilva en 1918. Il faudra ensuite attendre 1933 avant que le chimiste Reginald Herbert publie pour la première fois la structure précise de la vitamine C. La même année les travaux combinés de Walter Norman Haworth, Edmund Hirst et Tadeusz Reichstein conduisent à la première synthèse de l'acide ascorbique. Ce procédé de synthèse étant toujours utilisé aujourd'hui pour la fabrication industrielle de la vitamine C.
(28) (29) (30)

SYNTHÈSE DE LA VITAMINE C - ACIDE ASCORBIQUE

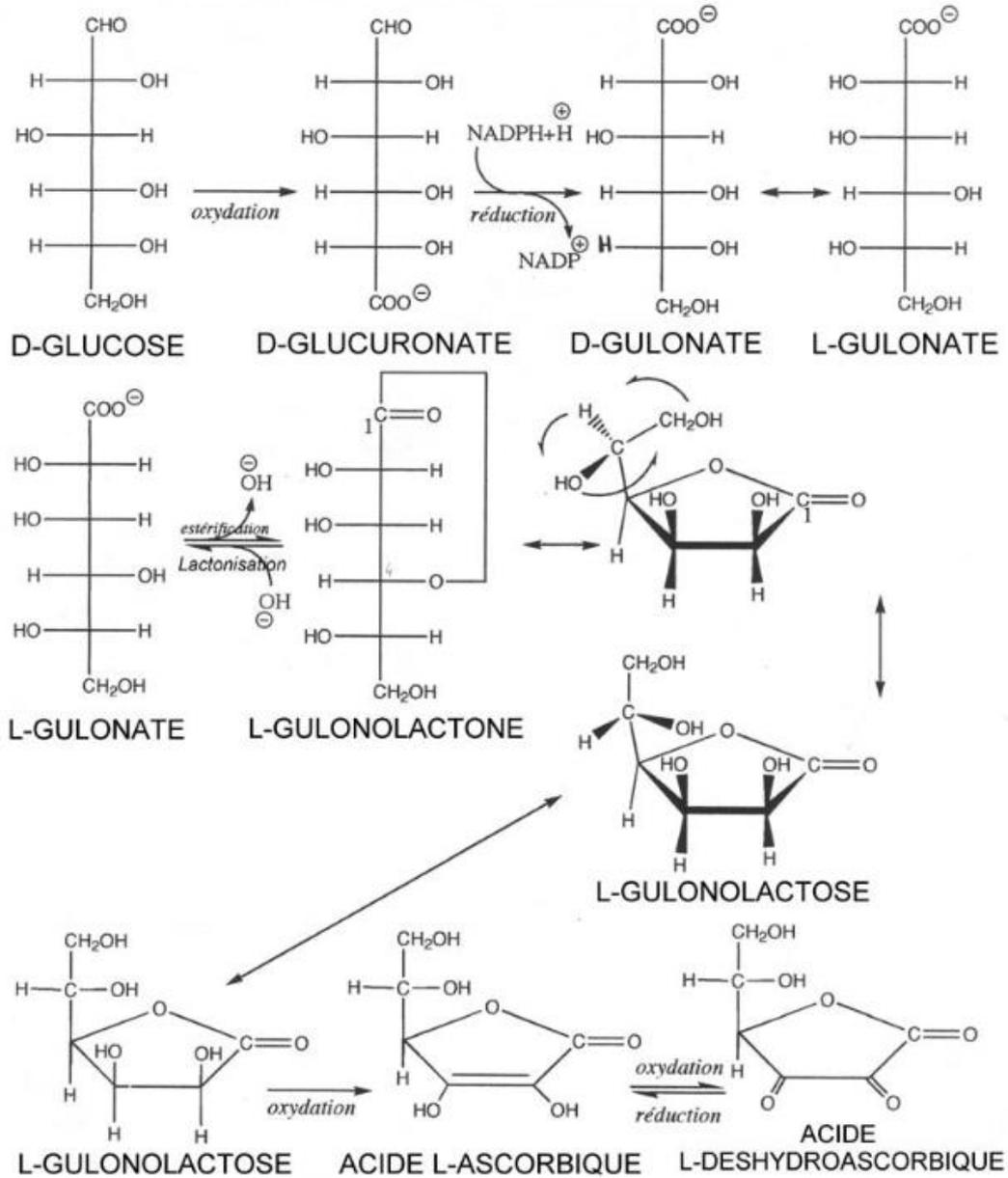


Figure 3 : Synthèse de l'acide L-ascorbique selon le procédé de Reichstein-Grussner (31)

Le scorbut

2.1. Définition

Le scorbut correspond à une pathologie qui se développe lors d'une carence profonde en acide ascorbique (ou vitamine C). Le mot scorbut semble provenir du mot allemand « *schorbuk* » qui peut se traduire par « qui brise le ventre ». Une origine suédoise du terme est également possible se basant sur le terme « *skörbjug* » qui peut se décomposer en « *skyr* » et « *bjur* » signifiant respectivement « lait caillé » et « œdème ». Cette origine pourrait venir du fait que les Normands consommaient de grandes quantités de lait caillé durant leurs voyages maritimes et développaient, lors de ces voyages, des symptômes semblables à ceux observés lors du développement d'un scorbut. (10) (32)

Médicalement, le scorbut est aujourd'hui défini comme une « *Affection générale non fébrile, qui, à l'extérieur, a pour caractère un affaiblissement notable de l'énergie musculaire, et des hémorragies multiples débutant presque toujours par les membres inférieurs, et s'accompagnant fréquemment, mais non toujours, d'une altération plus ou moins prononcée des gencives* » (33)

Du XV^e au XVIII^e siècle, la maladie était considérée comme « La Peste des Mers », elle était le cauchemar des marins embarqués dans les nombreuses grandes expéditions mises en œuvre à cette époque. À la suite de la découverte et de l'application de différentes règles de prévention lors des expéditions, le scorbut de mer a progressivement disparu mais sa forme de terre continue d'exister et d'apparaître principalement lors d'épisodes de guerre ou dans les milieux défavorisés. Son développement est aujourd'hui plus rare et sa gravité est moins importante. Toutefois, malgré les nombreuses connaissances sur cette maladie et la facilité de sa prévention, cette pathologie semble être actuellement en pleine recrudescence.

2.2. Physiopathologie

2.2.1. Différentes étiologies

Pour maintenir des réserves suffisantes en acide ascorbique et ainsi prévenir le développement du scorbut, l'Homme est dépendant d'un apport exogène régulier en vitamine C. En effet, l'Homme est, contrairement à de nombreux animaux, incapable de réaliser une synthèse endogène de vitamine C car il ne dispose pas de L-gulonolactone-oxydase, une enzyme indispensable à la synthèse de l'acide ascorbique à partir du D-Glucose. Cette enzyme permet la transformation du L-gluconogammalactone en acide L-ascorbique. Il semblerait que l'Homme ait perdu la capacité de synthétiser l'acide ascorbique de manière endogène en raison de son régime alimentaire omnivore, la consommation de végétaux couvrant intégralement les besoins en vitamine C, le gène codant pour la L-gulonolactone-oxydase n'était donc plus nécessaire et aurait été perdu au cours de l'évolution. (34)

Du fait de cette nécessité d'assurer un apport exogène suffisant, de nombreux cas de figure peuvent faciliter l'apparition d'une carence en vitamine C. Ainsi, on peut distinguer trois types de situations :

2.2.1.1. Augmentation des besoins

Certaines situations physiologiques peuvent augmenter les besoins de l'organisme en vitamine C. Classiquement, les enfants en période de croissance ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes voient leur besoin en acide ascorbique augmenter. De même, certaines pathologies peuvent également avoir pour conséquence une nécessité d'augmentation des apports en vitamine C pour maintenir une ascorbémie normale. Ainsi, une étude réalisée en 1998 a montré que des patients diabétiques insulinodépendants recevant des apports en vitamine C conformes aux recommandations nutritionnelles quotidiennes présentaient une ascorbémie leucocytaire plus basse que des patients sains, mettant ainsi en évidence un besoin en acide ascorbique plus important chez les sujets diabétiques insulinodépendants. (35) (36)

2.2.1.2. Diminution des apports

Comme vu précédemment, l'Homme est incapable de synthétiser l'acide ascorbique en raison de l'absence de L-gulonolactone-oxydase. Il est donc dépendant des apports exogènes pour maintenir un stock suffisant d'acide ascorbique organique. Les carences par diminution d'apport sont le plus souvent des conséquences de conditions de vie particulières. Ainsi certains profils sont plus à risque de développer un scorbut par insuffisance d'apport en vitamine C. Parmi ces profils, on peut notamment citer les personnes isolées ou en institution telles que les personnes âgées et les célibataires, on parle généralement dans ces cas de « *bachelor scurvy* » ou de « *widower scurvy* ». (37) (38)

Les personnes en situation de précarité telles que les sans domicile fixe ou les migrants ont également un risque carenciel augmenté. Une étude réalisée en 2002 sur un échantillon de 87 sujets sans domicile fixe parisiens a ainsi montré que 95% des sujets étudiés présentaient une carence en vitamine C et que 71,8% de ces derniers présentaient une ascorbémie inférieure au seuil de détection. (39)

De même, certaines pathologies peuvent aussi augmenter le risque de développement d'une carence en acide ascorbique, ce sont principalement des pathologies psychiatriques qui sont impliquées telles que la dépression, l'anorexie mentale ou la schizophrénie qui peuvent réduire considérablement les apports alimentaires des patients. Néanmoins, d'autres pathologies peuvent également augmenter les besoins en vitamine C tout en entraînant une diminution des apports alimentaires, c'est notamment le cas dans certaines maladies chroniques comme le cancer ou le SIDA. (40) (41)

Certaines conduites addictives peuvent également être des facteurs de risque de carence en vitamine C. Ainsi une étude réalisée en France en 2003 a mis en évidence le fait que les patients alcooliques ont un besoin en vitamine C augmenté et un risque carenciel plus élevé que les patients sains, ce risque étant majoré par une addiction tabagique concomitante car le tabagisme semble diminuer l'absorption de l'acide ascorbique tout en augmentant son élimination. (42) (36) (43)

2.2.1.3. Diminution de l'absorption

Comme vu précédemment, le tabagisme semble pouvoir diminuer l'absorption de la vitamine C. Néanmoins les principales causes de diminution d'absorption de l'acide ascorbique sont les pathologies intestinales chroniques parmi lesquelles on peut notamment citer :

- la maladie de Crohn pouvant entraîner la mise en place d'un régime sans résidu qui peut entraîner l'apparition d'un scorbut ; (44)
- la maladie de Whipple ; (45)
- la maladie cœliaque. (46)

2.2.2. Symptomatologie

Le scorbut est une maladie d'installation progressive, son apparition nécessite environ 1 à 3 mois de carence absolue en vitamine C. Cette période correspond au temps nécessaire pour que le stock total d'acide ascorbique dans l'organisme soit inférieur à 300 mg. Ce seuil correspond au moment où l'ascorbémie devient inférieure à 2,4 mg/L, valeur pour laquelle les premiers signes cliniques de l'hypovitaminose C apparaissent selon les travaux sur le scorbut menés par Hodges et *al.* en 1971. (47)

Les signes cliniques sont variables selon les individus, toutefois, la maladie évolue classiquement en 3 phases distinctes. Elle est principalement caractérisée par l'association de troubles généraux, articulaires, hémorragiques, hématologiques, stomatologiques et cutanéomuqueux néanmoins, aucun des troubles rencontrés n'est pathognomonique du scorbut. L'ensemble des manifestations cliniques et biologiques du scorbut sont regroupés dans un tableau annexe. (Voir annexe 1)

2.2.2.1. Phase initiale

Cette phase de la maladie est totalement aspécifique, elle est le plus souvent semblable à un syndrome pseudo-grippal sans fièvre fréquemment retrouvé dans des pathologies plus courantes. C'est ce manque de spécificité au début de la maladie qui provoque le plus souvent un retard de diagnostic.

La phase initiale de la maladie est principalement marquée par l'apparition d'une altération de l'état général du patient. On retrouve le plus souvent une asthénie d'installation progressive associée généralement à un amaigrissement plus ou moins important ainsi qu'une anorexie. On retrouve également des troubles articulaires à type d'arthralgie au niveau des grosses articulations comme le genou, les épaules ou les poignets. Des myalgies peuvent également apparaître, elles intéressent dans la majorité des cas les membres inférieurs. Une anémie peut également s'installer durant cette phase. Selon son intensité, elle peut alors être à l'origine d'une pâleur cutanée ainsi que de l'apparition d'une dyspnée. (46) (48) (49) (34)

2.2.2.2. Phase d'état

C'est durant cette phase que les symptômes caractéristiques de la maladie apparaissent, elle se met en place après environ deux mois de carence sévère en vitamine C. Elle regroupe des manifestations hémorragiques, cutanéomuqueuses, stomatologiques, et psychiatriques.

2.2.2.2.1. Les manifestations hémorragiques

Le syndrome hémorragique du scorbut est dû à l'altération de la synthèse de collagène entraînant une fragilisation des parois vasculaires. Il débute en général par l'apparition d'un purpura pétéchial centré sur les follicules pileux, il est le plus souvent non infiltré et localisé principalement au niveau du tronc et des membres, avec une prédominance sur les membres inférieurs et en particulier au niveau des zones de pression comme les fesses et les cuisses.



Figure 4 : Purpura pétéchial périfolliculaire lié au scorbut (48)

D'autres troubles hémorragiques peuvent survenir, ainsi le scorbut entraîne régulièrement l'apparition d'hématomes pouvant être importants, d'épistaxis, d'expectorations sanglantes et d'hémorragies buccales voire de mélénas dans les cas les plus sévères. Des hémorragies au niveau de la gaine des nerfs peuvent également survenir, elles sont à l'origine de l'apparition de neuropathies périphériques démyélinisantes pouvant donner lieu à une manifestation particulière appelée la « paralysie douloureuse du scorbut ».



Figure 5 : Hématome et pétéchies périfolliculaires chez un patient scorbutique (50)

Les saignements peuvent également intéresser les articulations, ils réaliseront alors une hémarthrose pouvant parfois provoquer une ostéolyse. Ces hémorragies intra-articulaires sont responsables des complications rhumatologiques du scorbut, elles intéressent le plus souvent les grosses articulations telles que le genou.

Les muscles peuvent également être atteints par ces manifestations hémorragiques. Lorsqu'elles existent, elles peuvent être à l'origine d'une augmentation de pression au niveau de certaines loges musculaires pouvant être à l'origine d'un véritable syndrome des loges.

D'autres localisations hémorragiques sont possibles, ainsi on peut retrouver des hémorragies au niveau rétinien, gynécologique ou cérébral. En l'absence de traitement, le syndrome hémorragique du scorbut va pouvoir évoluer vers des hémorragies massives et des ischémies myocardiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient. (46) (47) (51) (52) (53) (54)

2.2.2.2. Les manifestations ostéoarticulaires

Les manifestations rhumatologiques du scorbut sont les conséquences des manifestations hémorragiques. Elles peuvent intéresser toutes les articulations mêmes si les grosses articulations telles que le genou, l'épaule ou l'articulation coxo-fémorale sont le plus souvent atteintes. Ces manifestations sont dues à une fragilisation des parois vasculaires des vaisseaux irriguant ces articulations ainsi qu'à l'apparition de microfractures. Elles entraînent des troubles fonctionnels notamment au niveau de la marche. (55)

Au niveau osseux, une carence en vitamine C peut entraîner l'apparition d'un déséquilibre entre la formation et la résorption osseuse due à l'apparition de défauts dans la formation de la matrice osseuse, peut alors se développer une ostéopénie pouvant aller jusqu'à une véritable ostéoporose chez le sujet scorbutique. (56)

2.2.2.3. Les manifestations cutanéomuqueuses

La peau va également être altérée lors du développement du scorbut, la couche cornée de l'épiderme va s'épaissir au niveau des follicules pileux réalisant une hyperkératose folliculaire.

Elle siège préférentiellement au niveau du tronc, des fesses et des membres inférieurs mais peut atteindre, par la suite, toutes les zones pileuses du corps. Il se développe également une ichtyose pigmentée. Associés aux manifestations hémorragiques, ces symptômes vont donner à la peau un aspect en « nervure de bois » caractéristique du scorbut.

La cicatrisation va elle aussi être troublée par la carence en vitamine C, ainsi on retrouve généralement chez les patients carencés un retard de cicatrisation ainsi qu'une réouverture spontanée d'anciennes cicatrices. L'ensemble de ces symptômes est responsable d'une majoration importante du risque de surinfection cutanée. (47) (34) (10)

Au niveau des phanères, on retrouve fréquemment une alopecie avec une dystrophie pileaire donnant aux cheveux et aux poils un aspect « en tire-bouchon ». (57)



Figure 6 : Hémorragies périfolliculaires et poils avec aspect « en tire-bouchon » chez un patient atteint du scorbut (56)

2.2.2.2.4. Les manifestations stomatologiques

Les manifestations stomatologiques du scorbut sont caractéristiques de la maladie, elles sont toutefois inconstantes et favorisées par la présence préalable d'un mauvais état dentaire. La manifestation la plus commune est la gingivite hypertrophique et hémorragique. On retrouve alors l'association d'une hyperplasie gingivale, d'une gingivite et de gingivorragies. On retrouve classiquement chez le patient atteint, des tuméfactions inflammatoires, fortement douloureuses, de couleur violacée et localisées au niveau des papilles interdentaires. Ces tuméfactions prennent ensuite une consistance spongieuse et des zones d'ulcération ou de nécroses peuvent apparaître au niveau des lésions. L'évolution peut entraîner une surinfection des plaies gingivales et conduire à une parodontite entraînant par la suite une parodontolyse puis un déchaussement dentaire qui, en l'absence de soins, peut conduire à la chute totale des dents. Cette atteinte gingivale est toutefois absente chez les patients édentés et chez les nourrissons. (34) (58) (59)



Figure 7 : Gingivite hypertrophique et hémorragique due au scorbut (58)

Actuellement l'apparition des symptômes stomatologiques du scorbut est rare. Toutefois on recommande de suspecter le développement d'un scorbut chez les patients présentant de manière concomitante une gingivite et un purpura.

2.2.2.2.5. Les manifestations psychologiques

Les manifestations psychologiques du scorbut sont courantes mais inconstantes. Elles semblent être la conséquence du rôle de la vitamine C dans la formation de sérotonine et de noradrénaline. On retrouve le plus souvent le développement d'une dépression, de démences voire dans certains cas de crises d'hystérie. Ces manifestations sont le plus souvent accompagnés de troubles anxieux sévères ou, dans les cas les plus sévères, de pensées suicidaires. (57) (60)

2.2.2.3. Phase terminale

L'évolution de la maladie vers sa phase terminale est aujourd'hui devenue rare dans les pays développés. Elle est principalement caractérisée par l'exacerbation du syndrome hémorragique accompagnée d'un affaiblissement important du système immunitaire, pouvant aller jusqu'à une disparition totale des défenses immunitaires, entraînant une forte augmentation du risque infectieux. On retrouve également un retard important de cicatrisation associé à la réouverture de plaies anciennes majorant également le risque d'infection. En l'absence de soin la maladie évolue le plus souvent vers une cachexie extrême entraînant le plus souvent le décès du patient. (34)

L'aggravation du syndrome hémorragique peut également entraîner des hémorragies importantes voire des ischémies myocardiques mettant en jeu le pronostic vital du patient. (54)

2.2.2.4. Cas particulier du scorbut infantile

Le scorbut infantile, également nommée maladie de Barlow, touche principalement les jeunes enfants âgés de 6 à 18 mois lorsque l'alimentation se fait à base de lait stérilisé et que cette dernière n'est pas complétée par une supplémentation vitaminique. Chez les enfants allaités, la maladie de Barlow est moins fréquente car le lait maternel contient assez de vitamine C pour couvrir les besoins du nourrisson sous réserve que la mère ne soit pas elle-même carencée. (55) (59)

Comme chez l'adulte, les premiers symptômes de la maladie, sont aspécifiques, on retrouve une asthénie associée à une absence de prise de poids pouvant entraîner un retard du développement staturo-pondéral. (61)

Le premier symptôme visible du scorbut infantile est, dans environ 96% des cas, une difficulté rencontrée lors de la marche. L'imagerie réalisée lors du diagnostic de la maladie va ramener classiquement des signes visibles au niveau de la jonction métaphysoépiphysaire des os longs avec des atrophies au niveau du cortex de l'os ainsi que de l'os spongieux qui sont le reflet du déséquilibre existant entre la formation et la résorption osseuse chez les patients touchés. Au niveau de la diaphyse de l'os, il va se produire une diminution de la résorption de cartilage qui va ensuite se calcifier. Ces différentes manifestations sont visibles à l'imagerie, les radiographies vont montrer un amincissement cortical associé à des zones denses de calcification métaphysaire, nommées « lignes blanches de Fränkel » qui sont typiques lors d'une carence en vitamine C. Ces anomalies vont favoriser l'apparition de fracture et de déformation. Peuvent également être présentes des hémorragies sous-périostées qui intéressent le plus souvent les os de la jambe tels que le tibia ou le fémur qui peuvent parfois être palpables et à l'origine de gonflements visibles. Ces hémorragies vont provoquer des douleurs chez l'enfant qui pourra alors adopter une posture « en grenouille » avec les hanches et les genoux fléchis tandis que les jambes se trouvent en rotation externe. Cette position particulière correspond à une position antalgique classique chez l'enfant scorbutique. On peut également observer sur les radiographies un élargissement de l'extrémité antérieure des côtes formant des nodosités douloureuses réalisant une image de chapelet costal scorbutique. (56) (61) (62) (63)

Lors du développement de la maladie de Barlow, on retrouve également très fréquemment une anémie, l'enfant est le plus souvent apathique et présente alors une pâleur cutanée avec des muqueuses décolorées.

Lorsque la maladie continue son développement chez l'enfant, les autres symptômes typiques du scorbut vont se développer avec l'association des troubles hémorragiques, cutanéomuqueux et stomatologiques. Néanmoins les troubles gingivaux ne sont pas retrouvés chez le nourrisson dépourvu de dents. (58) (59)

2.2.3. Anomalies du bilan biologique associées au scorbut

2.2.3.1. L'anémie et autres anomalies de l'hémogramme et de la numération plaquettaire

L'anémie représente la perturbation la plus constante retrouvée chez les malades du scorbut. Son apparition est la conséquence de l'ensemble des troubles hémorragiques rencontrés au cours de la maladie ainsi qu'aux carences alimentaires le plus souvent liées au développement de cette dernière. De plus, la carence en vitamine C peut être responsable d'un trouble de l'hématopoïèse ainsi que d'une hémolyse entraînant une majoration du risque de développement d'une anémie. L'anémie du patient scorbutique est le plus souvent normocytaire, normochrome et régénérative. (64) (65) (66)

Parallèlement à l'anémie on retrouve également fréquemment une leucopénie, portant le plus souvent sur la lignée neutrophile, ainsi qu'une thrombopénie. Cette dernière reste toutefois rare et ne semblerait pas être corrélée à la carence en vitamine C d'après une étude menée par Johnson et *al.* en 1981. D'après cette même étude, les thrombopénies fréquemment retrouvées chez les sujets scorbutiques semblent plutôt être en relation avec les multiples carences nutritionnelles concomitantes au déficit en vitamine C qui sont susceptibles de se développer lors de l'apparition du scorbut. (58) (67) (68)

2.2.3.2. L'hyposidérémie

La vitamine C joue un rôle important dans l'absorption du fer. Par son action réductrice, elle va permettre la réduction du fer ferrique en fer ferreux. De plus, elle joue un rôle dans le stockage du fer en favorisant sa fixation à la ferritine, sa protéine de stockage dans l'organisme. Ainsi la carence en vitamine C va le plus souvent entraîner une hyposidérémie. (69)

2.2.3.3. Autres anomalies

Parmi les anomalies du bilan biologique non spécifiques les plus fréquemment retrouvées lors du scorbut on peut citer une hypocholestérolémie et une hypoalbuminémie avec le plus souvent une hypoprotidémie globale. Ces différentes anomalies sont le reflet de la malnutrition souvent associée au développement de la maladie. (46)

2.3. Diagnostic du scorbut

Les symptômes du scorbut n'étant pas spécifique de la maladie, le premier élément du diagnostic devant une suspicion de scorbut est l'anamnèse du patient concernant ses habitudes alimentaires.

Pour évaluer le statut en vitamine C de l'individu, le dosage le plus souvent réalisé est celui de la vitamine C plasmatique appelé également ascorbémie. Toutefois, ce dosage ne présente qu'un intérêt limité étant donné que la valeur retrouvée ne correspond qu'à un reflet de l'apport exogène récent en acide ascorbique. De plus, la valeur de l'ascorbémie ne permet pas d'accéder à une estimation précise du pool de vitamine C en réserve dans l'organisme. Lors de la réalisation de cet examen, une valeur d'ascorbémie inférieure à 2 mg/L doit faire

suspecter le développement d'un scorbut (la valeur normale de l'ascorbémie variant de 5 à 15 mg/L).

Pour obtenir une estimation de ce stock de réserve, il faut réaliser un dosage de la vitamine C intraleucocytaire. Néanmoins la mise en œuvre de ce dosage est compliquée et peu de laboratoires sont en mesure d'effectuer cet examen. De ce fait, il n'est que très peu réalisé en pratique. Lorsqu'il est normal, le dosage de la vitamine C intraleucocytaire ramène un taux d'environ 16 mg/100 mL de leucocytes. (54) (70)

En cas d'impossibilité de réalisation d'un dosage de la vitamine C, il est possible de réaliser un test de fragilité capillaire en gonflant pendant 5 minutes un brassard autour du bras du patient avec une pression d'environ 100 mmHg. Un test positif va entraîner l'apparition de pétéchies sur le bras du patient. Ce test n'est pas spécifique du scorbut mais permet l'orientation du diagnostic. (71)

Les techniques d'imagerie peuvent également représenter une aide au diagnostic du scorbut en particulier dans la population pédiatrique. En effet, les radiographies osseuses du nourrisson atteint du scorbut vont mettre en évidence des anomalies telles que des hémorragies sous-périostées, des lignes de Fränkel ou un manchon périostéodiaphysaire. La présence de ces lésions associées aux signes cliniques confirme le diagnostic de la maladie chez l'enfant. (46) (71)

2.4. Traitement du scorbut

L'objectif du traitement va être la correction de la carence en vitamine C ainsi que la reconstitution des stocks cellulaires en acide ascorbique. Sa mise en place va permettre la correction rapide des troubles hémorragiques en 24 à 48 heures ainsi qu'une amélioration de l'état général et des troubles dermatologiques en une quinzaine de jours. L'anémie souvent concomitante à la maladie va quant à elle se normaliser en deux à quatre semaines tandis que les lésions stomatologiques vont mettre environ trois mois à régresser complètement. (34)

Le traitement consiste en la reprise d'une alimentation normale associée à l'administration de vitamine C *per os* à des doses pouvant varier de 300 mg à 1 g réparties en plusieurs prises quotidiennes. Le traitement peut également être réalisé par voie parentérale chez les patients présentant des problèmes de malabsorption digestives. L'administration de quantités supérieures à un gramme est en général inutile car le mécanisme d'absorption de l'acide ascorbique est saturable, la vitamine C en surplus ne sera pas absorbée et sera éliminée dans les urines. (70)

La prise de vitamine C est le plus souvent bien tolérée, elle ne présente que peu de contre-indications parmi lesquelles on peut notamment citer :

- le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), le traitement pouvant alors être à l'origine d'une hémolyse ; (72)
- l'hypersensibilité ;
- l'oxalose. (46)

Différentes formes galéniques de vitamine C sont disponibles sur le marché (Tableau 1) :

Tableau 1 : Les différentes formes galéniques de vitamine C existantes (73)

Forme galénique	Nom commercial	Dénomination Commune Internationale	Dosage
Comprimé effervescent	LAROSCORBINE® (sans sucre) VITAMINE C ARROW® VITAMINE C PHR LAB® VITAMINE C UPSA® VITASCORBOL®	Acide ascorbique	1000 mg
Comprimé à croquer	LAROSCORBINE® VITAMINE C ARROW® VITAMINE C UPSA® VITASCORBOL®	Acide ascorbique	500 mg
Gélule	ASCOFER®	Ascorbate ferreux	33 mg
Solution injectable	LAROSCORBINE®	Acide ascorbique	1g/5 mL
Poudre pour solution buvable	ASCORBATE DE CALCIUM RICHARD®	Ascorbate de calcium	100 mg

La supplémentation en vitamine C peut interférer avec certains examens biologiques et fausser leurs résultats. En effet, l'acide ascorbique étant un agent réducteur, il est capable d'interférer avec les tests biologiques mettant en jeu des réactions d'oxydo-réductions. Ainsi, la vitamine C peut notamment interférer sur les mesures de glycémie sanguine et urinaire impliquant des bandelettes utilisant la glucose-oxydase. De même, les dosages de la bilirubinémie et de l'uricémie peuvent être surestimés. De plus, l'acide ascorbique peut interagir avec les médicaments coumariniques et diminuer leur effet anticoagulant. (54) (73)

Aux doses thérapeutiques, la consommation de vitamine C n'entraîne pas d'effets indésirables particuliers. Toutefois en cas d'ingestion de doses supérieures à 1 gramme par jour certains effets indésirables peuvent se produire parmi lesquels on retrouve principalement des troubles digestifs tels que des diarrhées ou des brûlures d'estomac.

La Vitamine C

3.1. Généralités

3.1.1. Formule et structure chimique

La vitamine C, également appelée acide ascorbique, est une vitamine hydrosoluble. Elle correspond selon la nomenclature UICPA au 5-(1,2-dihydroxyéthyl)-3,4-dihydroxyfuran-2-one. Sa formule chimique est $C_6H_8O_6$.

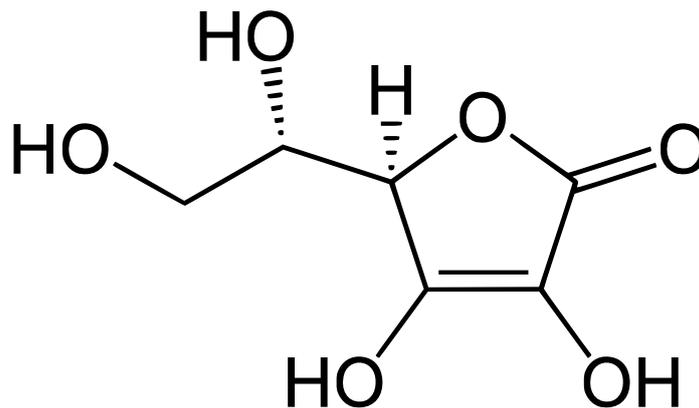


Figure 8 : Structure chimique de l'acide ascorbique

Sur le plan structural, la molécule d'acide ascorbique est composée d'un cycle lactone sur lequel sont greffés plusieurs groupements fonctionnels. On distingue ainsi :

- une fonction ester, présente sur le carbone 1 ;
- une fonction ène-diol, présente sur les carbones 2 et 3 qui est responsable du caractère réducteur de la vitamine C et de son acidité ;
- deux fonctions alcools, présentes sur les carbones 5 et 6.

On note également la présence de deux carbones asymétriques en position 4 et 5. De plus, ces 2 carbones ne possèdent pas de plan de symétrie, on peut ainsi distinguer 2 paires d'énantiomères diastéréoisomères entre elles, la première paire d'énantiomère étant formée de l'acide D-ascorbique et de l'acide L-ascorbique tandis que la deuxième paire est représentée par l'acide D-isoascorbique et l'acide L-isoascorbique. On peut toutefois noter que l'acide D-ascorbique et l'acide L-isoascorbique n'existent pas à l'état naturel et que l'acide L-ascorbique représente environ 95% de l'activité antiscorbutique de la vitamine C, on considère donc que cette forme est la forme active de l'acide ascorbique.

L'acide L-ascorbique est une molécule fragile, elle s'oxyde facilement au contact de l'air via une réaction chimique réversible, cette oxydation passe par la formation d'un intermédiaire instable. Ainsi, on peut retrouver cette vitamine sous trois formes distinctes :

- sa forme réduite, qui correspond à l'acide ascorbique ;

- sa forme oxydée, représentée par l'acide déshydroascorbique ;
- une forme intermédiaire mono-oxydée et instable, le radical ascorbyle également nommé acide mono-déhydro-ascorbique. (69)

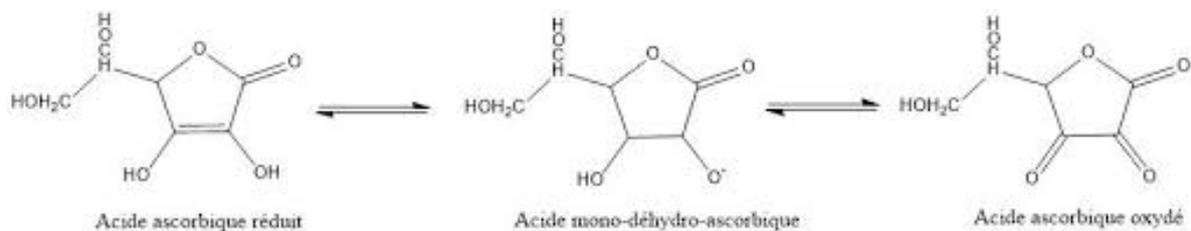


Figure 9 : Représentation des trois formes existantes de vitamine C (74)

3.1.2. Propriétés physicochimiques de la vitamine C

À l'état solide, l'acide ascorbique se présente sous la forme d'une poudre cristalline dont la couleur peut varier du blanc au jaunâtre. Il est relativement stable sous cette forme lorsqu'il est conservé à l'abri de la lumière, de l'oxygène et de l'humidité. Il est inodore et possède une saveur légèrement acide. La vitamine C est soluble dans l'eau (0,33 g/mL), elle devient instable lorsqu'elle est solubilisée et peut s'oxyder en présence d'air. La molécule d'acide ascorbique est thermosensible, elle est également sensible aux rayons ultraviolets et à l'oxygène. (75)

3.2. Besoins humains et sources de vitamine C

Comme vu précédemment, l'Homme est incapable de synthétiser lui-même la vitamine C à cause de son déficit en L-gulonolactone oxydase. Il est donc dépendant des apports exogènes en vitamine C pour subvenir à ses besoins. Ces derniers sont en général couverts par un régime alimentaire sain, toutefois les besoins peuvent augmenter suivant le statut physiologique de la personne ou de l'existence de pathologies chroniques. Ainsi les apports recommandés ne sont pas les mêmes selon les catégories de personnes (Tableau 2). (46)

Tableau 2 : Références nutritionnelles pour la population en acide ascorbique d'après les nouvelles recommandations de l'ANSES (46) (76)

Terrain	mg/jour
Nourrissons de 0 à 3 ans	Non évaluée
Enfants de 4 – 6 ans	30
Enfants de 7 – 10 ans	45
Enfants de 11 – 14 ans	70
Enfants de 15 – 17 ans	100
Adultes	110
Femmes enceintes	120
Femmes allaitantes	155
Femmes ménopausées	110
Hommes de plus de 65 ans	110
Fumeurs	130
Diabétiques	140

Les besoins en vitamine C de l'Homme sont naturellement couverts par l'alimentation lorsque cette dernière est composée de fruits ou légumes frais. Toutefois, la teneur en vitamine C des aliments frais n'est plus assurée lorsque ces derniers sont cuits, la cuisson entraînant une oxydation irréversible de la vitamine C. En revanche, la congélation n'entraîne pas de destruction de l'acide ascorbique, les aliments congelés conservent donc une teneur en vitamine C semblable à celle des produits frais.

Le tableau suivant regroupe la teneur en vitamine C de certains aliments crus (Tableau 3) :

Tableau 3 : Teneur moyenne en vitamine C de certains aliments selon la table CIQUAL de composition nutritionnelle des aliments (mg/100g) (77) (78)

Teneur en vitamine C (mg/100 g)	Céréales	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	
200			Cassis	Persil frais
160-200			Poivron rouge cru	
100-160			Poivron vert cru Poivron rouge cuit	Radis noir cru
70-100			Kiwi Poivron vert cuit	
60-70			Fraise Litchi	Cresson Ciboulette fraîche
50-60	Céréales enrichies (petit-déjeuner)	Ris de veau cuit	Orange Citron Jus d'orange frais Chou-fleur cru	Chou rouge cru Chou de Bruxelles cuit Brocolis cuit
40-50			Oseille crue Mangue Groseille Citron vert	Clémentine Mandarine Épinard cru Groseille à maquereau
35-40			Pomelo Jus de citron frais Mâche Laitue Cerfeuil frais	Chou-fleur cuit Chou de Bruxelles appertisé Soupe aux légumes Jus de pamplemousse 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	Myrtille Radis Mûre	Chou vert cuit Nectarine Jus de citron pasteurisé Courgette crue

3.3. Métabolisme de la vitamine C

3.3.1. Absorption et capture cellulaire

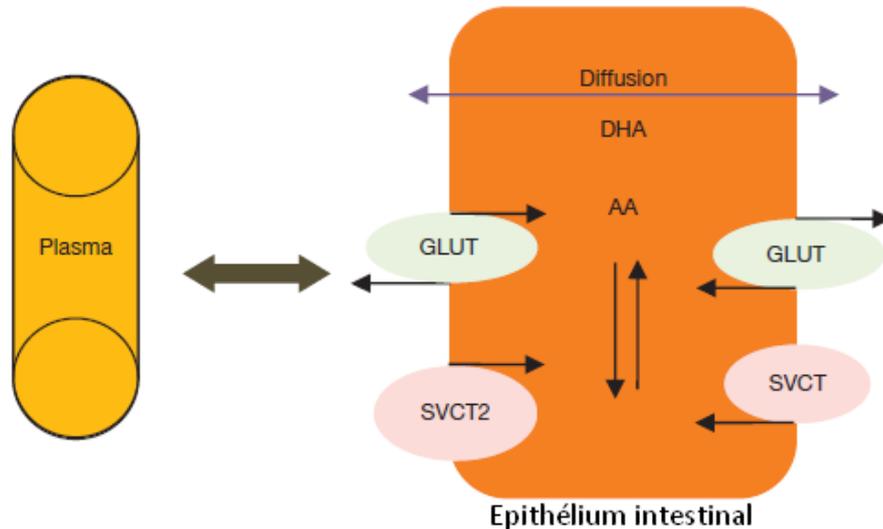


Figure 10 : Absorption de la vitamine C à travers l'épithélium intestinal (79)

L'absorption de la vitamine C apportée par l'alimentation est réalisée au niveau de l'intestin. Elle est assurée par divers mécanismes d'absorption distincts et dont la mise en œuvre est dépendante des doses de vitamine C apportées.

Pour des doses inférieures ou égales à 200 mg, la vitamine C est prise en charge, sous forme d'ascorbate, par un système de transport actif sodium dépendant et spécifique de la vitamine C. Ce système de transport est représenté par un transporteur existant sous 2 isoformes distinctes nommées respectivement *sodium vitamin C transporter 1* (SVCT 1) et *sodium vitamin C transporter 2* (SVCT2). Ces deux transporteurs vont prendre en charge la vitamine C sous forme d'ascorbate et la concentrer au niveau des cellules. Les deux isoformes du transporteur de la vitamine C ne sont pas distribuées de la même façon dans l'organisme, ainsi on retrouve principalement le transporteur SVCT 1 dans les cellules épithéliales de l'intestin, du rein et du foie tandis que SVCT 2 est retrouvé dans de nombreuses cellules comme les cellules cérébrales, rétinienne et placentaires. Cette différence de localisation entre les deux isoformes peut s'expliquer par le fait que, malgré des caractéristiques fonctionnelles similaires entre SVCT 1 et SVCT 2, le transporteur ne possède pas le même rôle selon sa forme. En effet, le SVCT 1, va être capable de transporter de grandes quantités d'acide ascorbique nécessaires à assurer l'homéostasie de l'organisme entier tandis que le SVCT 2 va quant à lui assurer uniquement le transport d'une quantité de vitamine C nécessaire au fonctionnement optimal des cellules spécialisées ainsi qu'à leur protection face au stress oxydatif. Cette différence de fonction s'explique par les caractéristiques intrinsèques de ces deux transporteurs, SVCT 1 possédant une affinité moindre que SVCT 2 vis-à-vis de l'ascorbate mais possédant une plus grande capacité de transport que son isoforme. (80) (81) (82) (83)

L'ensemble de ce système de transport actif va être régulé par un système de rétrocontrôle dépendant de l'ascorbate. Ainsi l'expression de SVCT 1 au niveau des entérocytes va être diminuée lorsqu'une forte quantité d'ascorbate va se trouver dans la lumière intestinale. De même l'expression de SVCT 2 dans les cellules va être diminuée lorsque les quantités intracellulaires d'ascorbate vont augmenter dans le but de maintenir un taux d'ascorbate intracellulaire optimal pour la cellule. (84) (85)

Toujours pour des doses inférieures ou égales à 200 mg, un autre système de transport peut être mis en jeu pour prendre en charge l'absorption de la vitamine C. Dans ce système, la vitamine C va être prise en charge sous la forme de déhydroascorbate (DHA) par une autre famille de transporteurs, les Glucose Transporteur (GLUT) qui vont assurer un transport passif et non spécifique de la vitamine C à travers les membranes cellulaires. Trois isoformes du transporteur GLUT vont être impliquées dans la prise en charge du DHA, il s'agit de GLUT 1, GLUT 3 et GLUT 4. Les transporteurs GLUT vont permettre l'entrée du DHA dans la cellule où il va ensuite être rapidement transformé en ascorbate via l'action d'une enzyme, la déhydroascorbate réductase. Ce système d'absorption de la vitamine C est toutefois minoritaire en comparaison à celui représenté par les transporteurs SVCT car pour se lier aux transporteurs GLUT, le DHA est en compétition avec le glucose, qui est présent en quantité bien plus importante dans le plasma, rendant donc ce transport minoritaire et peu efficace. La localisation de ces transporteurs va être différente selon l'isoforme, GLUT 1 et GLUT 3 sont exprimés de façon ubiquitaire alors que GLUT 4 est plutôt retrouvé au niveau des muscles et du tissu adipeux. (80) (86) (87) (88) (89)

Les différents modes de transport de la vitamine C sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 4) :

Tableau 4 : Principaux mécanismes de transport membranaire de la vitamine C (80)

Type	Transporteur	Distribution	Régulation
Transport actif	SVCT 1	Cellules épithéliales de l'intestin, du rein, du foie.	Ascorbate : inhibition de l'expression des SVCT par un mécanisme de rétrocontrôle négatif
	SVCT 2	Cerveau, Rétine, Placenta.	
Transport passif	GLUT 1	Presque ubiquitaires	Insulino-indépendant, La régulation du transport se fait via la compétition avec le glucose
	GLUT 3		
	GLUT 4	Cellules musculaires, Adipocytes.	Insuline : stimule l'expression de GLUT 4 et donc le transport

Lors de l'absorption de doses de vitamine C supérieures à 200 mg, les systèmes de transports SVCT et GLUT sont saturés, il se met alors en place une absorption via un mécanisme de diffusion passive qui n'est que peu efficace en comparaison aux systèmes précédemment décrits. Ainsi lors d'ingestion massive, une grande quantité de vitamine C va rester présente dans la lumière intestinale et entraîner les différents effets indésirables connus de la vitamine C comme la diarrhée (via un mécanisme osmotique) et autres troubles digestifs. (80)

Les différents mécanismes d'absorption de la vitamine C peuvent être inhibés par la prise d'anti-inflammatoire, notamment l'acide acétylsalicylique.

3.3.2. Transport et Distribution

Une fois absorbée, la vitamine C va circuler librement dans le plasma. Elle s'y trouve majoritairement sous forme d'ascorbate (entre 90 et 95% de la vitamine C circulante). La forme DHA pouvant également être retrouvée mais ne correspondant qu'à une fraction minoritaire de la vitamine C circulante (entre 5 et 10%). (80)

La vitamine C plasmatique va ensuite pouvoir être captée par les différentes cellules de l'organisme, par l'intermédiaire de ses transporteurs cellulaires, où elle sera mise en réserve avant d'être utilisée. Ainsi les concentrations plasmatiques d'ascorbate sont souvent très inférieures aux concentrations intracellulaires ce qui explique l'intérêt limité du dosage de l'ascorbémie dans le diagnostic du scorbut.

Parmi les organes les plus riches en vitamine C, on retrouve différentes glandes avec notamment la glande surrénale et l'hypophyse mais aussi le cristallin. Le tableau suivant résume les concentrations plasmatique et tissulaire en acide ascorbique chez l'Homme (Tableau 5) :

Tableau 5 : Concentrations de l'acide ascorbique dans le plasma et les tissus chez l'Homme (80)

Tissu	Concentration (mg/100g)
Plasma	0,4 – 1,4
Surrénales	30 – 40
Hypophyse	40 – 50
Foie	10 – 16
Rate	10 – 15
Poumons	7
Reins	5 – 15
Testicules	3
Thyroïde	2
Cerveau	13 – 15
Cristallin	25 – 31
Muscle squelettique	3 – 4
Cœur	5 – 15

Une étude menée en 1979 par Kallner et *al.* a déterminé que le pool total de l'organisme en vitamine C était proche de 1500 mg soit environ 20 mg/kg, les premiers signes de carence apparaissant lorsque ce pool total descend à environ 300 mg. Lorsque l'alimentation en apporte en quantité suffisante, le stock de vitamine C intracellulaire est constamment renouvelé pour maintenir le pool total de l'organisme à sa valeur optimale. En revanche, en cas d'absence totale d'apport, le stock de vitamine C va décroître et s'épuiser en 30 à 45 jours environ. (42) (57) (90)

La concentration plasmatique en acide ascorbique est, en théorie, limitée. Ainsi lors de prise massive, la vitamine C ingérée va saturer les transporteurs SVCT 1 et entraîner la diminution de l'expression de ces mêmes récepteurs via un mécanisme de rétrocontrôle. Cette saturation se rencontre lors d'une administration supérieure à 100 mg/j et amène une ascorbémie maximale d'environ 200 $\mu\text{mol/L}$. Toutefois cette saturation est contournable lors d'une administration intraveineuse de vitamine C. Dans cette situation, la concentration plasmatique peut arriver à des valeurs 70 fois plus élevées que la valeur maximale théorique observée lors d'administrations orales de vitamine C. Le contournement de cette saturation pourrait ainsi avoir un intérêt en thérapeutique dans le traitement de certains cancers via la mise en évidence de possibles effets cytotoxiques de la vitamine C sur des cellules cancéreuses en culture. (80) (91) (92) (93)

3.3.3. Catabolisme et élimination

L'acide ascorbique non stocké va entrer dans une phase de catabolisme où il va être oxydé en acide déshydroascorbique qui va lui-même subir une hydrolyse pour former l'acide dicétogulonique. Ce composé va ensuite se décomposer pour former divers métabolites parmi lesquels on peut notamment citer l'acide oxalique et l'acide thréonique. (79)

Le mécanisme d'élimination de la vitamine C a lieu au niveau rénal. A son arrivée dans le rein, la vitamine C va subir une filtration glomérulaire avant d'arriver dans les tubules rénaux. Comme vu précédemment, les cellules épithéliales du tubule rénal expriment le transporteur SVCT 1 permettant le transport actif de la vitamine C dans les cellules, ainsi la vitamine C se trouvant dans les tubules rénaux va pouvoir être réabsorbée. Selon la quantité de vitamine C présente, cette réabsorption va pouvoir être totale ou partielle. Lorsque la quantité de vitamine C apportée est inférieure à 100 mg/j, l'intégralité de la vitamine C va pouvoir être prise en charge par les SVCT 1 et la réabsorption tubulaire va être quasiment totale. En revanche dans le cas où les apports sont supérieurs à 100 mg/j, la vitamine C va saturer l'ensemble des transporteurs présents dans le tubule rénal et se retrouver en excès. Cet excédent va alors être éliminé dans les urines, les quantités excrétées augmentant proportionnellement aux quantités absorbées. (80) (82) (83)

Dans les urines, la vitamine C est éliminée soit sous forme inchangée soit sous forme de métabolites dont le principal représentant, lorsque la vitamine C est présente aux doses physiologiques, est l'acide oxalique (55%). La conversion majoritaire de la vitamine C en acide oxalique peut laisser penser que la prise de vitamine C pourrait être un facteur de risque de développement de lithiases oxalo-calciques. (80)

3.4. Rôle dans l'organisme

La vitamine C est principalement connue pour son rôle d'antioxydant, elle assure ce rôle grâce à deux propriétés principales : sa capacité à piéger rapidement les radicaux libres et la stabilité et la faible réactivité du radical ascorbyle formé lors de cette réaction.

En parallèle de ce rôle antioxydant, la vitamine C peut également agir comme cofacteur de nombreuses réactions d'hydroxylations nécessaires à assurer l'homéostasie de l'organisme. Elle va permettre la réduction des ions métalliques présents au niveau du site actif de certaines métalloenzymes de l'organisme et en particulier les ions ferriques et cuivriques qu'elle peut réduire en ions ferreux et cuivreux. Les métalloenzymes concernées ne sont actives seulement lorsque ces ions métalliques sont sous leur forme réduite. Ainsi, la vitamine C en agissant à ce niveau permet d'assurer le maintien de l'activité de ces différentes enzymes. (80)

3.4.1. Activité antioxydante

3.4.1.1. Activité antioxydante directe

L'activité antioxydante de l'acide ascorbique peut s'exprimer de manière directe lorsque ce dernier se trouve sous la forme d'ascorbate. L'ascorbate est un antioxydant hydrosoluble qui va pouvoir dégrader les radicaux libres qui sont nocifs pour les cellules. Cette réaction va former un radical ascorbyle faiblement réactif qui pourra ensuite lui-même réagir avec un autre

radical ascorbyle pour former du DHA et de l'ascorbate. Par cette action, l'ascorbate peut piéger les espèces réactives dérivées de l'oxygène telle que le radical hydroxyle ou l'anion superoxyde ainsi que les espèces réactives dérivées de l'azote comme le périnitrite. La vitamine C permet donc d'éviter les dommages oxydatifs causés par ces radicaux aux molécules importantes de l'organisme telles que l'ADN, les lipides et les protéines. (80) (79)

A noter que le radical ascorbyle ou le DHA vont pouvoir par la suite redonner l'ascorbate en subissant une réduction par des donneurs d'électrons comme le glutathion ou le NADPH. Le DHA est instable au pH physiologique, s'il n'est pas retransformé en ascorbate son cycle lactone va être hydrolysé pour former de façon irréversible de l'acide 2,3-dicéto-1-gulonique. (94)

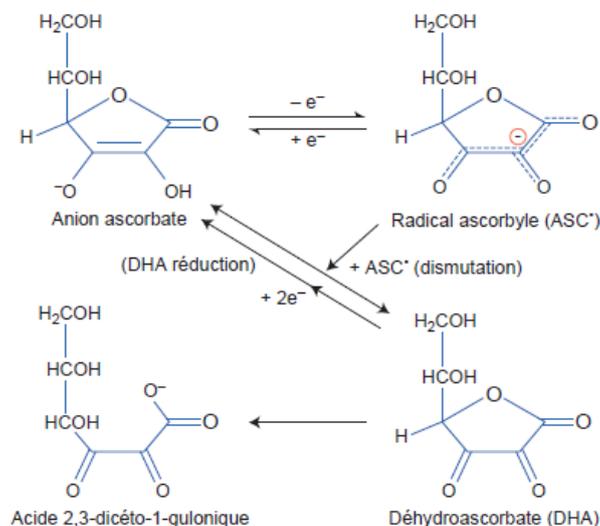


Figure 11 : Oxydation de l'anion ascorbate (80)

3.4.1.2. Activité antioxydante indirecte

L'ascorbate possède également une activité antioxydante indirecte en permettant la régénération d'autres antioxydants comme le glutathion. Il peut notamment régénérer l' α -tocophérol, un important antioxydant lipophile présent au niveau des cellules endothéliales vasculaires, en réduisant le radical α -tocophéroxyle produit lors de la réaction entre l' α -tocophérol et un autre radical libre. L' α -tocophérol permet la protection des lipoprotéines de faible densité contre l'oxydation, cette dernière étant responsable de lésions pouvant entraîner la formation d'athérome. Ainsi, l'ascorbate, par son action régénératrice, joue un rôle important dans la lutte contre l'athérogenèse. (95) (96)

Cette activité de régénération de l' α -tocophérol a été mise en évidence par Bruno *et al.* dans une étude réalisée en 2006 sur un groupe de fumeurs chez qui la vitamine C est mal absorbée en raison du tabagisme. Cette étude montre que chez ses fumeurs, la vitamine C est présente en faible quantité dans l'organisme et que la clairance fractionnelle de l' α -tocophérol est augmentée en comparaison à un groupe de patients non tabagiques. L'étude divise ensuite durant deux semaines les fumeurs en deux groupes, l'un recevant deux doses de 500 mg de vitamine C par jour, l'autre recevant un placebo. Au bout de ces deux semaines de traitements l'étude montre que le groupe recevant la vitamine C a vu la clairance fractionnelle de l' α -

tocophérol se normaliser contrairement au groupe recevant le placebo. Ce résultat met ainsi en évidence l'interaction entre l' α -tocophérol et l'acide ascorbique et le rôle régénérateur de la vitamine C sur l' α -tocophérol. (97)

3.4.2. Rôle dans les réactions d'hydroxylation

Sous forme d'ascorbate, la vitamine C peut jouer le rôle de cofacteur dans de nombreuses réactions enzymatiques. On considère aujourd'hui que l'ascorbate agit comme cofacteur d'environ huit enzymes nécessaires à assurer l'homéostasie de l'organisme, avec notamment des hydroxylases, des monooxygénases ou des dioxygénases. (Tableau 6)

Tableau 6 : Enzyme nécessitant l'action de l'acide ascorbique comme cofacteur (98)

Rôle métabolique	Enzyme concernée
Synthèse du collagène	Prolyl-4-hydroxylase
	Prolyl-3-hydroxylase
	Lysine hydroxylase
Synthèse des catécholamines	Dopamine β -monooxygénase
Synthèse des hormones peptidiques	Peptidylglycin α -amidating monooxygénase
Synthèse de la carnitine	Triméthyl-L-lysine hydroxylase
	Triméthylamino-butyrates hydroxylase
Métabolisme du cholestérol et des xénobiotiques	Cholestérol 7 α -hydroxylase
Catabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine	4-hydroxyphénylpyruvate-dioxygénase
	Homogentisate dioxygénase

3.4.2.1. Synthèse du collagène

Les différents types de collagène représentent une famille de protéines structurelles fibreuses jouant un rôle important dans l'organisme. Ils participent à de nombreux processus essentiels dans l'organisme et notamment au maintien de l'intégrité structurelle des différents tissus. Il existe 28 types différents de collagène connus dans l'organisme mais ce sont les collagènes de type I, II et III qui sont les plus représentés (environ 90% du collagène total). Le collagène de type I est retrouvé dans l'ensemble des tissus conjonctifs à l'exception du cartilage. Le collagène de type II se retrouve quant à lui principalement dans le cartilage ainsi que dans le corps vitreux alors que le collagène de type III est localisé au niveau des tissus conjonctifs extensibles comme la peau, dans les vaisseaux sanguins ainsi que dans les organes creux comme les poumons ou l'intestin. (99)

Quel que soit son type chaque molécule de collagène est formée par l'association de trois chaînes polypeptidiques appelées chaînes α . Chacune de ces chaînes α possède une caractéristique structurale commune représentée par la répétition dans leur partie centrale de l'enchaînement, dans la séquence d'acides aminés, du triplet (Gly-X-Y) où Gly correspond à la glycine et où X et Y correspondent respectivement le plus souvent aux acides aminés proline et lysine. Selon le type de collagène concerné, les 3 chaînes α peuvent être identiques ou différentes. (100)

Le collagène est biosynthétisé en plusieurs étapes, cette biosynthèse débute dans le milieu intracellulaire par l'obtention d'un ARN messager (ARNm) à partir de la transcription du gène codant pour le collagène. Cet ARNm est ensuite traduit par le ribosome en préprocollagène qui va ensuite être transporté, via un peptide signal, jusqu'au réticulum endoplasmique où il va être transformé en procollagène et subir une glycosylation. Au niveau du réticulum endoplasmique, trois chaînes de procollagène vont s'associer, au niveau de leur extrémité C-terminale, à l'aide de protéines chaperonnes et via la formation de pont disulfures entre les différentes chaînes donnant une forme de triple hélice à l'association de ces trois chaînes α . Ce trimère sera ensuite stabilisé par la mise en place de liaisons hydrogènes entre les différentes chaînes après hydroxylation des résidus prolines par une enzyme, la prolylhydroxylase. Ces liaisons hydrogènes vont donner à la triple hélice une consistance semi-rigide. Les triples hélices de collagène nouvellement formées vont être ensuite prises en charge par l'appareil de Golgi où elles seront intégrées dans des vésicules dirigées vers la membrane plasmique pour être externalisées. Arrivées dans le milieu extracellulaire, le peptide N-terminal et le peptide C-terminal du procollagène vont être clivés par des peptidases, ce clivage va former le tropocollagène. Plusieurs molécules de tropocollagène vont ensuite s'agréger pour former des fibrilles de collagène. (99) (101)

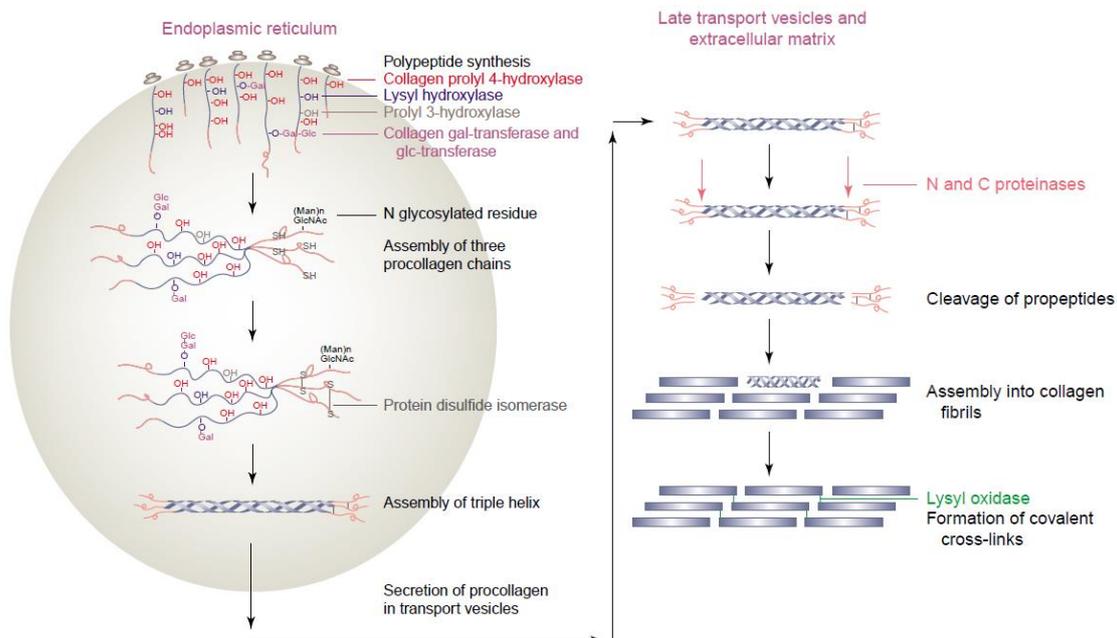


Figure 12 : Principales étapes de la formation d'une fibre de collagène (100)

L'ascorbate va servir de cofacteur à plusieurs enzymes essentielles au bon déroulement de cette biosynthèse, il s'agit de la proline hydroxylase, la lysine hydroxylase ainsi que la procollagène-proline-2-oxoglutarate-3-dioxygénase qui sont nécessaires au collagène pour prendre sa configuration finale en triple hélice. Ainsi une carence en vitamine C va perturber la synthèse de collagène et donc altérer les différentes fonctions de cette protéine. Les altérations rencontrées lors d'un déficit de synthèse de collagène expliquent l'apparition de nombreux symptômes rencontrés lors du développement du scorbut parmi lesquels on peut notamment citer le syndrome hémorragique par impossibilité d'assurer le maintien de l'intégrité structurale des vaisseaux sanguins et les problèmes et les déficits de cicatrisation, le collagène jouant un rôle important dans le processus de cicatrisation. (79) (102) (103)

3.4.2.2. Synthèse des catécholamines naturelles

Les catécholamines sont des molécules jouant le rôle de neurotransmetteurs. Il en existe trois synthétisées naturellement dans l'organisme, la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline. Ces trois molécules dérivent toutes d'un acide aminé, la tyrosine.

La biosynthèse des catécholamines débute toujours à partir de la tyrosine qui peut être hydroxylée par un enzyme, la tyrosine-3-hydroxylase pour former la dihydroxyphénylalanine (DOPA). Cette hydroxylation représentant l'étape limitante de la synthèse des catécholamines. La DOPA ainsi formée va ensuite pouvoir être décarboxylée en dopamine par une réaction enzymatique effectuée par la DOPA-décarboxylase. Une fois formée, la dopamine peut elle-même être hydroxylée en noradrénaline par une la dopamine β -hydroxylase, une enzyme utilisant l'acide ascorbique comme cofacteur. La noradrénaline pourra ensuite être méthylée suite à une réaction enzymatique réalisée par la phényléthanolamine-N-méthyltransférase. (104)

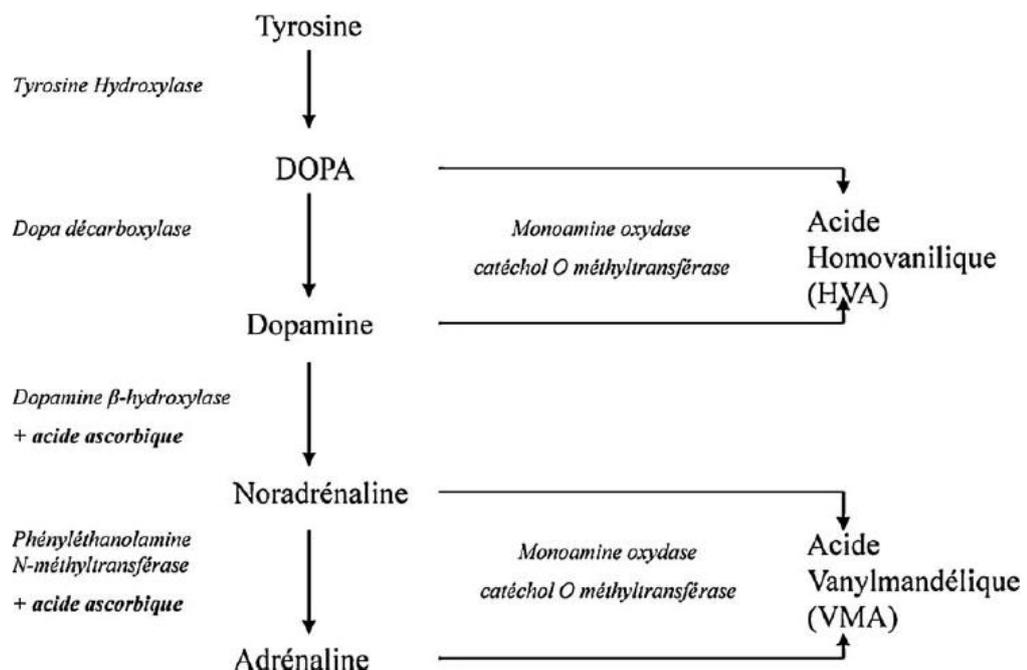


Figure 13 : Schéma simplifié de la biosynthèse des catécholamines (104)

La vitamine C intervient donc dans la biosynthèse des catécholamines durant l'étape d'hydroxylation de la dopamine en noradrénaline en agissant comme cofacteur de la dopamine β -hydroxylase. Elle permet de maintenir les ions cuivre contenus dans chaque monomère constituant l'enzyme à l'état réduit, cette enzyme n'étant fonctionnelle que lorsque ces ions métalliques sont dans cet état. (80) (105)

La réaction d'hydroxylation à l'origine de la noradrénaline ne peut donc plus être réalisée en absence d'acide ascorbique bloquant ainsi la cascade réactionnelle à l'étape de la synthèse de la dopamine, ce blocage chez le patient scorbutique peut entraîner la présence d'une quantité importante de dopamine dans les urines. Toutefois, une carence en vitamine C ne peut pas à elle seule expliquer un déficit total en noradrénaline. (104) (106)

3.4.2.3. Synthèse de la carnitine

La carnitine est une molécule produite principalement par le foie et les reins, elle peut se lier aux acides gras à longue chaînes et permet le transport de ces derniers jusqu'à la mitochondrie dans le milieu intracellulaire où ces derniers seront catalysés via une β -oxydation. Cette réaction produit de l'acétate qui pourra ensuite intégrer le cycle de Krebs et ainsi produire de l'énergie.

La biosynthèse de la carnitine se fait principalement à partir de deux acides aminés, la lysine et la méthionine. Lors de cette biosynthèse, il va se produire deux réactions d'hydroxylation catalysées par deux enzymes distinctes, la première est réalisée par la triméthyl-L-lysine hydroxylase, elle permet la transformation de la 6-N-triméthyl-L-lysine en 3-hydroxy-6-N-triméthyl-L-lysine alors que la seconde est catalysée par la triméthylamino-butyrate hydroxylase et permet la formation de la carnitine à partir du 4-N-triméthylaminobutyrate. Ces deux enzymes nécessaires à la biosynthèse de la carnitine utilisent l'ascorbate comme cofacteur, il permet de maintenir le fer contenu dans ces enzymes à l'état ferreux, condition nécessaire à l'activité de ces enzymes. En absence de vitamine C, la vitesse de réaction de ces enzymes vont diminuer. (107)

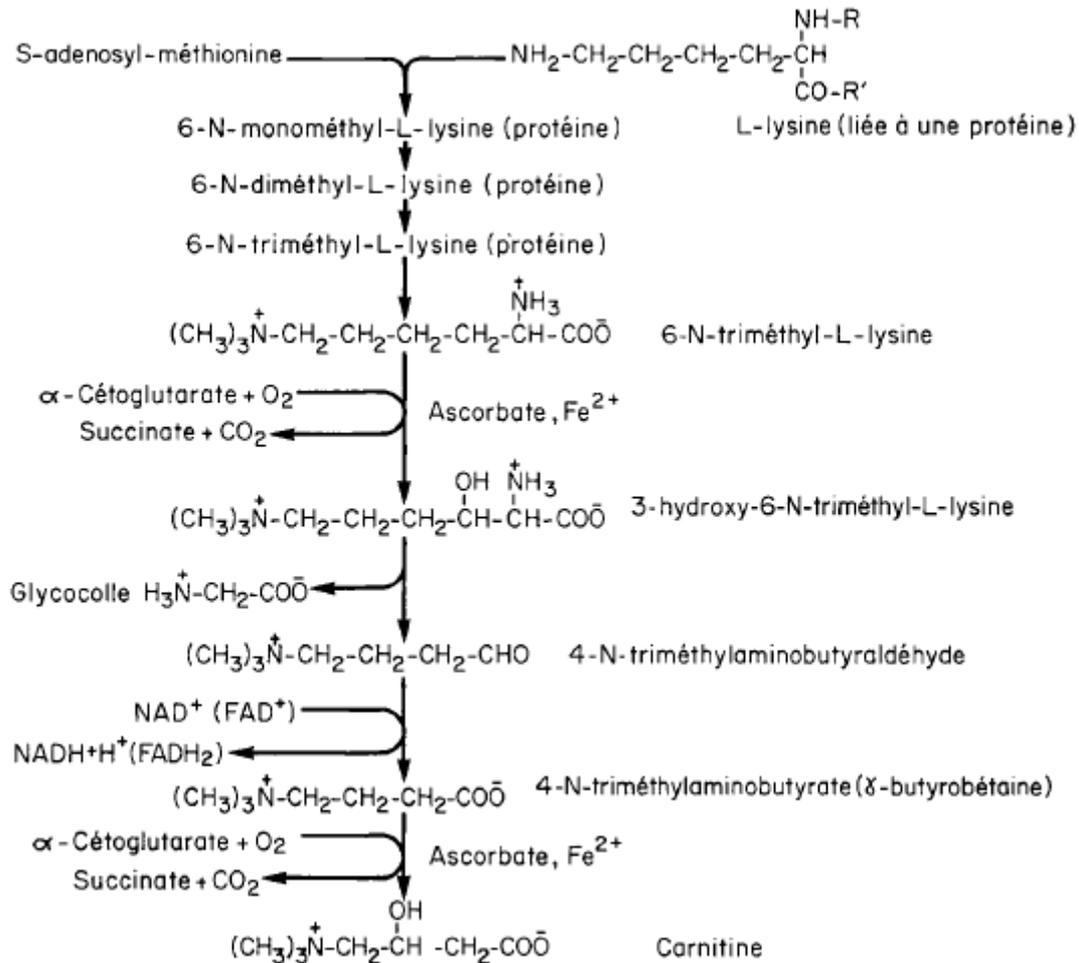


Figure 14 : Schéma de biosynthèse de la carnitine (107)

Une carence en vitamine C va donc interférer lourdement sur la synthèse endogène de carnitine et peut donc provoquer une perturbation dans le métabolisme des acides gras qui permet la production d'énergie par l'organisme. C'est la perturbation de ce métabolisme qui explique l'asthénie retrouvée chez les patients atteints de scorbut. (46)

3.4.2.4. Catabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine

Lors de son métabolisme, la phénylalanine va majoritairement être convertie en tyrosine par une enzyme, la phénylalanine hydroxylase. Cette conversion nécessite un cofacteur, la tétrahydrobioptérine. La tyrosine ainsi formée pourra s'engager dans la voie de synthèse des catécholamines ou être catabolisée. (108)

Lorsqu'elle est catabolisée, la tyrosine va, dans un premier temps être convertie en 4-hydroxyphénylpyruvate par une tyrosine aminotransférase. Le 4-hydroxyphénylpyruvate sera ensuite transformé en homogentisate par la 4-hydroxyphénylpyruvate-dioxygénase avant d'être converti en maléylacétoacétate par une autre enzyme, l'homogentisate dioxygénase. Le maléylacétoacétate sera ensuite lui-même converti en fumarylacétoacétate par la

malylacétoacétae isomérase avant d'être transformé en fumarate et acétoacétate par la fumarylacétoacétate hydroxylase. (109)

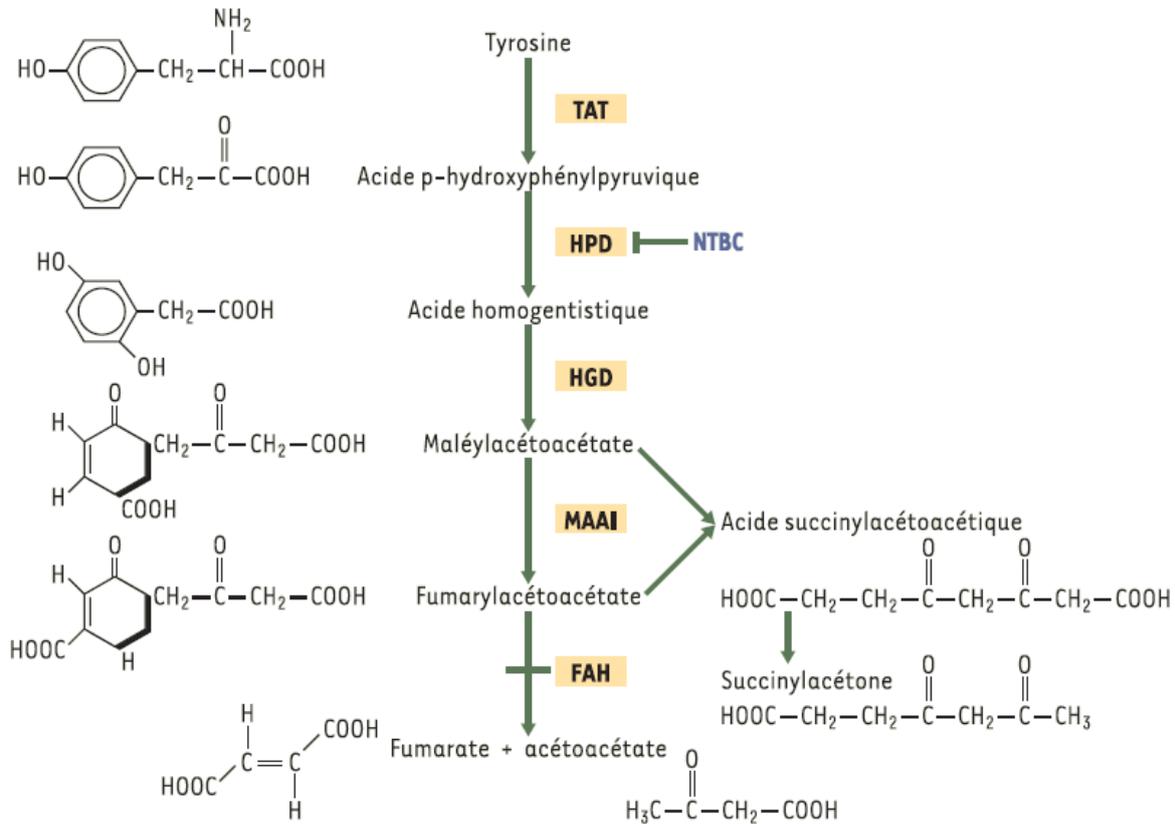


Figure 15 : Schéma du catabolisme de la tyrosine (109)

L'acide ascorbique est le cofacteur de deux des enzymes intervenant dans le métabolisme de la tyrosine, la 4-hydroxyphénylpyruvate-dioxygénase et l'homogentisate dioxygénase. Une carence en vitamine C peut ainsi entraîner l'apparition de métabolites intermédiaires du catabolisme de la tyrosine dans les urines. Lorsque la carence touche les nourrissons, l'accumulation des dérivés intermédiaires du catabolisme de la tyrosine peut entraîner une tyrosinémie pouvant entraîner un retard de croissance ainsi que des lésions organiques, en particulier au niveau du foie et du rein. (54) (110) (98)

3.4.2.5. Synthèse et activation des hormones peptidiques

L'activation de nombreuses hormones peptidiques est réalisée à la suite de l'amidation de l'extrémité C-terminale de ces peptides. Il s'agit d'une α -amidation catalysée par une enzyme, la *peptidylglycine α -amidating monooxygenase* (PAM). Cette enzyme possède deux domaines catalytiques distincts lui permettant de catalyser deux réactions différentes, la première réaction est réalisée par le domaine correspondant à l'enzyme *peptidylglycine α -hydroxylating*

monooxygenase (PHM) tandis que la seconde est effectuée par le domaine correspondant à l'enzyme *peptidyl- α -hydroxyglycine α -amidating lyase* (PAL). (111)

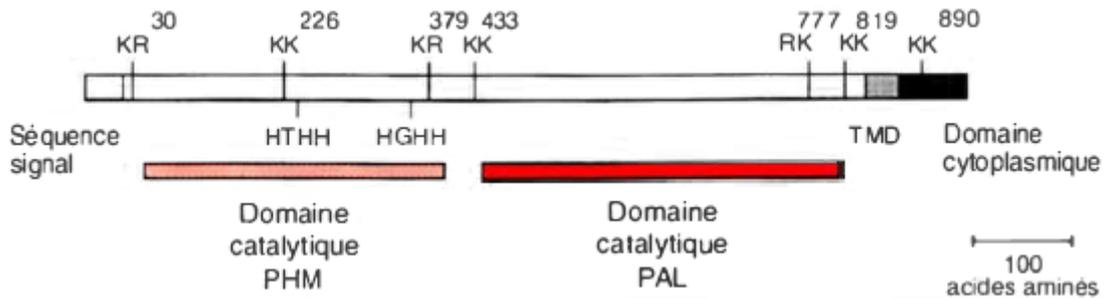


Figure 16 : Structure de l'enzyme *peptidylglycine α -amidating monooxygenase* (111)

L' α -amidation et ainsi l'activation de certaines hormones peptidiques est donc réalisée suivant un mécanisme à deux étapes faisant intervenir les deux domaines catalytiques de la PAM. La première étape correspond à la formation par la PHM, à partir d'un peptide, de peptidyl- α -hydroxyglycine, cette première réaction nécessitant la présence de cuivre, d'oxygène et d'ascorbate. Après sa formation, le peptidyl- α -hydroxyglycine formé va être pris en charge par le second domaine catalytique de la PAM, le PAL, pour former un peptide aminé et du glyoxylate. Cette seconde réaction ne nécessite pas la présence d'ascorbate pour être réalisée. (98) (111)

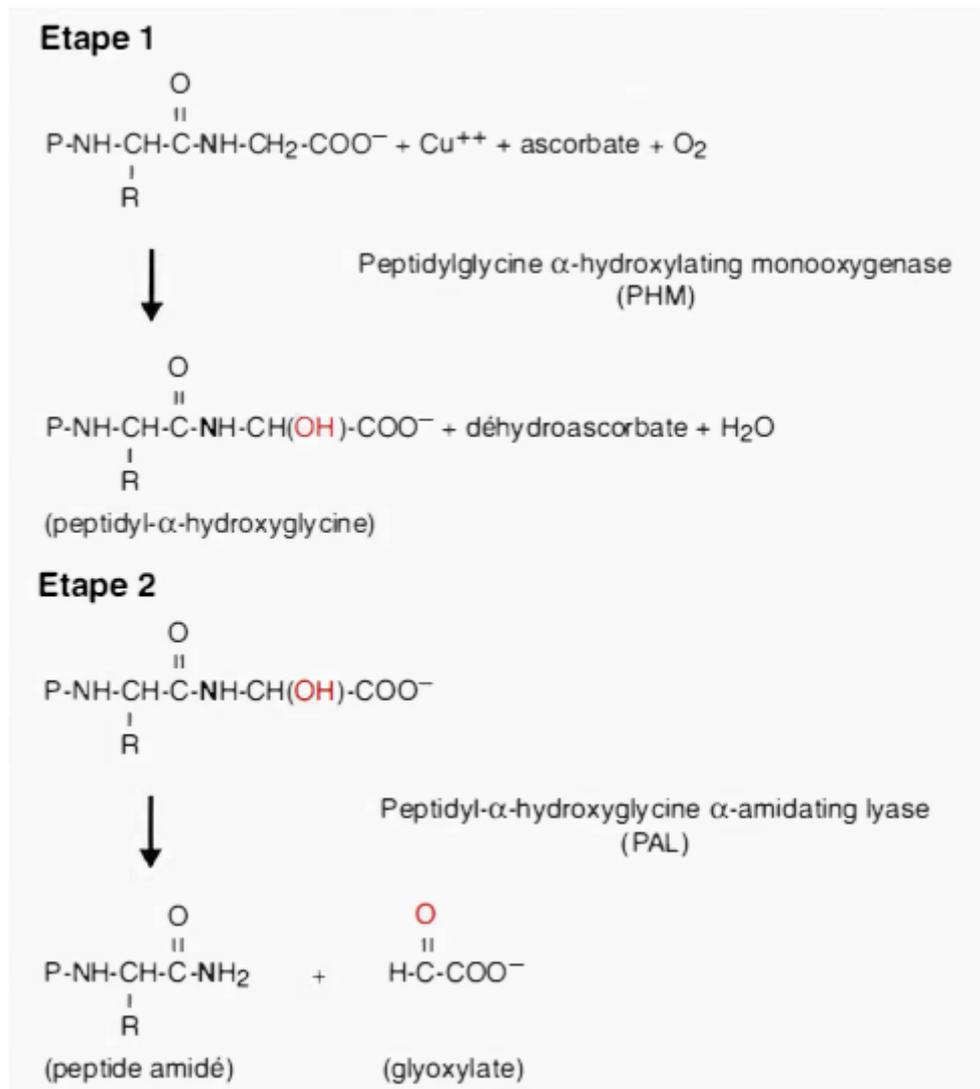


Figure 17 : Schéma de la réaction d'α-amidation de certaines hormones peptidiques (111)

Ainsi par son rôle de cofacteur de la PHM, la vitamine C est nécessaire à l'activation de nombreuses hormones peptidiques et de nombreux *hormone-releasing factors* parmi lesquels on peut notamment citer la calcitonine, la cholecystokinine, les mélanotropines, la vasopressine, la gastrine, la sécrétine, l'ocytocine ou la *growth hormone-releasing hormone*. (111)

3.4.2.6. Métabolisme du cholestérol

L'acide ascorbique semble être impliqué dans le métabolisme du cholestérol. En effet, une étude réalisée par Björkhem et Kallner sur des cobayes carencés en vitamine C a montré que l'activité de la cholestérol 7α-hydroxylase, une enzyme hépatique nécessaire à la biosynthèse des acides biliaires à partir du cholestérol, est grandement diminuée chez ces derniers. Cette étude montre également que l'apport de quantités importantes de vitamine C permettait une restauration de l'activité normale de cette enzyme. (112)

3.4.2.7. Métabolisme des xénobiotiques

Le métabolisme de différents xénobiotiques peut être influencé par une carence en vitamine C. En effet, en 1992, Horio *et al.* montrent qu'une carence en vitamine C chez des rats est à l'origine d'une diminution de l'activité de différentes enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme de certains xénobiotiques ainsi qu'une diminution de la concentration hépatique en cytochrome P-450. Ainsi on observe, chez les rats présentant une carence en vitamine C, une augmentation des demi-vies de nombreux xénobiotiques (phénobarbital, aniline, antipyrine). Cette diminution d'activité est réversible lors de la réintroduction de vitamine C dans l'organisme. (98) (113)

3.4.3. Action dans le métabolisme du fer

Dans l'organisme, le fer est apporté par l'alimentation où il est présent sous deux formes, le fer hémique et le fer non hémique. Le fer hémique est facilement absorbable par l'organisme mais sa proportion dans le bol alimentaire est minoritaire en comparaison avec le fer non hémique. Ce dernier se caractérise par une absorption limitée et dépendante de la quantité apportée par l'alimentation.

Après ingestion, l'absorption du fer alimentaire est réalisée au niveau de l'intestin par les entérocytes. Alors que l'absorption du fer hémique est facilement réalisée par le récepteur HCP 1 (*heme carrier protein*) qui va permettre l'internalisation de l'hème dans la cellule, l'absorption du fer non hémique est plus complexe. Pour être absorbé, le fer non hémique, sous forme de fer ferrique Fe^{3+} doit préalablement être réduit en fer ferreux Fe^{2+} . Cette réduction est catalysée par une enzyme, la *duodenal cytochrome reductase b* (Dcytb). Une fois réduit, le fer sera ensuite pris en charge et internalisé par un transporteur membranaire spécifique présent sur la membrane des entérocytes, le *divalent metal transporter 1* (DMT1). Une fois internalisé dans la cellule le fer va être soit oxydé par l'héphaestine pour être libéré dans le plasma soit être stocké dans la cellule en se liant à la ferritine. S'il est libéré dans le plasma, le fer va circuler sous forme de fer ferrique en étant lié à une glycoprotéine, la transferrine (également appelée sidérophiline). C'est ce fer lié à la transferrine qui pourra ensuite être capté par les différentes cellules de l'organisme par l'intermédiaire de la liaison de la transferrine à un récepteur cellulaire spécifique, le récepteur 1 de la transferrine. Le complexe ainsi formé pourra pénétrer dans le milieu intracellulaire par endocytose. Une fois dans le milieu intracellulaire le fer va être réduit par une enzyme puis se libérer de la transferrine avant d'être relargué dans le cytoplasme par l'intermédiaire du transporteur DMT1. (88) (114)

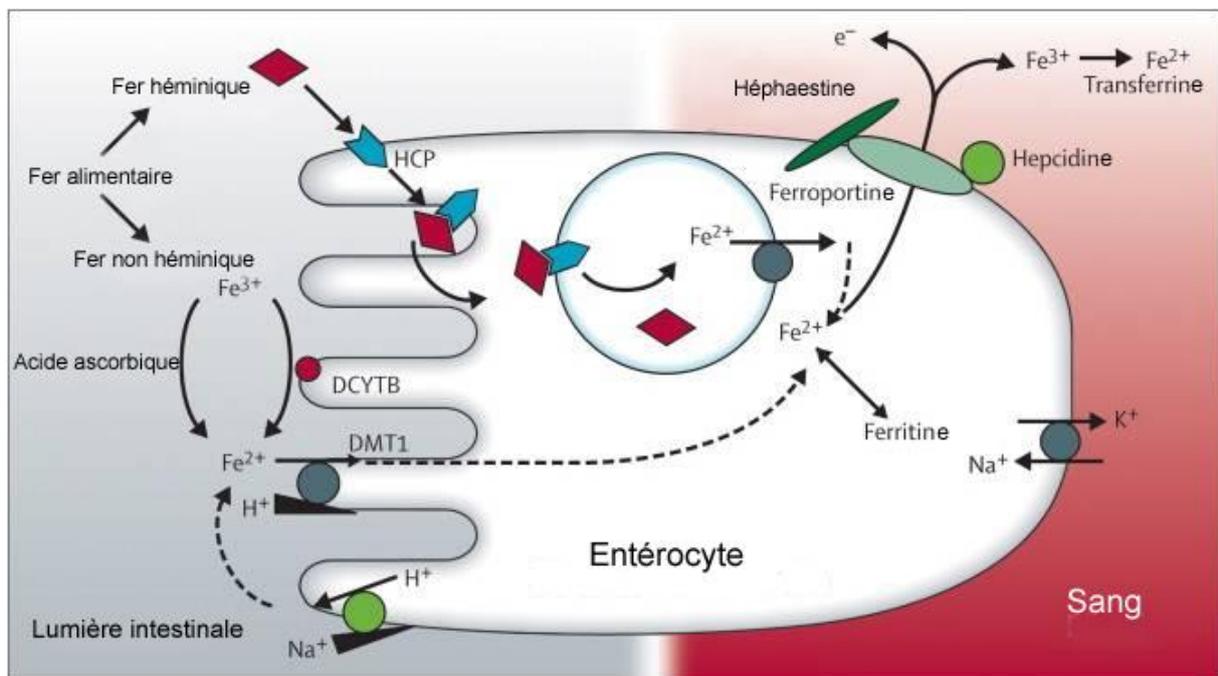


Figure 18 : Métabolisme intestinal du fer (115)

DCYTB : *Duodenal cytochrome reductase b* ; DMT 1 : *Divalent Metal Transporter 1* ; HCP : *Heme Carrier Protein*

L'acide ascorbique va favoriser l'absorption intestinale du fer contenu dans le bol alimentaire et donc augmenter sa biodisponibilité par deux mécanismes complémentaires. En effet l'ascorbate est le cofacteur de la *duodenal cytochrome reductase b*, il va donc favoriser la réduction du fer ferrique en fer ferreux. La vitamine C favorise également la chélation ce fer ferreux en un chélate stable et soluble dans le milieu intestinal qui sera plus facilement absorbé. (98) (116)

De plus, une étude menée par Bendich et Cohen en 1990 montre l'existence d'une relation dose-effet entre les quantités de vitamine C administrées et le coefficient d'absorption du fer. Cette augmentation semble être limitée à des doses comprises entre 13 et 500 mg de vitamine C, l'étude montrant que pour des doses supérieures à 500 mg cette augmentation d'absorption semble décroître. (117)

La vitamine C agit également en stimulant l'incorporation du fer à la ferritine augmentant ainsi les réserves intracellulaires en fer. Elle agit également à d'autres niveaux sur la protéine de stockage du fer en permettant l'augmentation de sa synthèse et en bloquant sa dégradation lysosomale. (98) (118)

3.4.4. Rôle dans l'immunité et l'inflammation

La vitamine C tient un rôle important dans les réactions immunitaires. Elle va stimuler la prolifération des leucocytes ainsi que leur mobilité. Les leucocytes pouvant accumuler de la vitamine C à l'aide du transporteur SVCT 2 contre un gradient de concentration, l'ascorbémie intra leucocytaire est ainsi 50 à 100 fois plus élevée que l'ascorbémie plasmatique. Le but de cette accumulation est de protéger ces cellules contre le stress oxydatif. Il semblerait que l'activité antioxydante de la vitamine C soit à l'origine de son rôle dans la modulation de

l'intensité de la réponse immunitaire. En effet, les membranes de ces cellules sont constituées de lipides qui confèrent sa fluidité à la membrane cellulaire. Lorsque ces lipides sont oxydés, la membrane va perdre sa fluidité et, par la suite, sa mobilité. Ainsi la capacité de la vitamine C à lutter contre l'oxydation semble protéger la fluidité de la membrane cellulaire des leucocytes et améliorer la mobilité de ces cellules. (119)

La vitamine C va également stimuler le chimiotactisme ainsi que la capacité phagocytaire des neutrophiles. Le chimiotactisme correspond à la capacité pour les cellules à être attiré par certains signaux chimiques. Le chimiotactisme des neutrophiles va permettre de réaliser l'infiltration du tissu infecté par les neutrophiles en réponse à des signaux inflammatoires. Plusieurs études menées par différentes équipes ont montré que ce chimiotactisme leucocytaire était altéré dans une population cobayes carencées en vitamine C en comparaison avec celui de cobaye supplémentés (Ganguly *et al.* ; Johnston *et al.*). Cette altération est également régulièrement présente chez des sujets souffrant d'infections sévères ou récurrentes, toutefois la fonction est totalement restaurée chez ces patients lors de la mise en place d'une supplémentation quotidienne par 1 gramme de vitamine C. (120) (121) (122)

La phagocytose se met en place lorsque les neutrophiles ont envahi le site infectieux, elle correspond à l'internalisation de l'élément pathogène dans la cellule à l'intérieur du phagosome. Une fois internalisé dans le phagosome, les lysosomes intracellulaires vont fusionner avec le phagosome pour former un phagolysosome dans lequel les lysosomes vont libérer des enzymes capables de détruire l'agent infectieux. Lors de cette phagocytose on observe la génération à l'intérieur du phagosome d'espèces réactives de l'oxygène qui vont également jouer un rôle dans la destruction de l'agent infectieux internalisé. Des études ont montré que les neutrophiles issus de cobayes carencés en vitamine C présentent une altération de leur capacité à réaliser la phagocytose ainsi que la formation des espèces réactives de l'oxygène à l'origine de la destruction des agents infectieux en comparaison à une autre population de cobaye supplémentée en vitamine C. Cependant cette altération est réversible, l'administration de vitamine C permet d'augmenter la formation d'espèces réactives de l'oxygène de 20 %. Une amélioration globale des capacités phagocytaires est quant à elle observée lors d'une supplémentation en Vitamine C et E. (119) (123) (124)

La vitamine C va également stimuler la synthèse de certains facteurs humoraux thymiques, en inhibant la sénescence des thymocytes, ainsi que des immunoglobulines de classes G et M. Elle stimule également la production d'interférons, protéines jouant un rôle important dans la lutte contre les infections virales. (98) (125) (126)

De plus, une étude menée par Xu et *al.* en 2016 semble orienter vers le fait que la vitamine C pourrait avoir une fonction similaire à celle des lysosomes sur les bactéries et entraîner ainsi leur destruction. (127)

Concernant les réactions inflammatoires, l'étude réalisée par Xu et *al.* à également montré qu'une carence en vitamine C provoquait une perturbation dans les niveaux d'ARNm codant pour certaines molécules de la réaction inflammatoire. Ainsi, la carence en vitamine C provoque une diminution de l'expression de molécules anti-inflammatoires telles que les interleukines IL-10 et IL-11, le TGF- β 1 ainsi que le TGF- β 2 alors que les molécules pro-inflammatoires telles que les interleukines IL-1 β , IL-6, IL-8 et IL-12 sont quant à elles surexprimées. Le mécanisme à l'origine de cette modulation de l'expression de ces molécules impliquées dans la réaction inflammatoire est toutefois encore mal connu. (127)

Le scorbut de nos jours

4.1. Les différents profils à risque de développer une hypovitaminose C

Médicalement, une carence est définie comme la conséquence pathologique d'un déficit en micronutriments, vitamine et minéraux. Elle peut être due à une insuffisance d'apport ou à des pertes excessives de l'élément considéré. Le caractère pathologique de la carence la différencie de la déficience dans laquelle aucune conséquence clinique n'est observée. (128)

Comme vu précédemment, le scorbut est la conséquence pathologique finale de la carence en vitamine C. De nos jours son développement est devenu rare, une alimentation équilibrée couvrant la totalité des besoins humains en vitamine C. Toutefois, le scorbut n'a pas disparu et certaines situations peuvent favoriser le développement de ce dernier. Le risque d'émergence d'une carence en vitamine C et donc de la maladie est ainsi majoré chez certaines populations présentant des facteurs de risque particuliers.

4.1.1. Les personnes âgées

Le scorbut étant une maladie carencielle, sa survenue est le plus souvent liée à la dénutrition. Le risque de dénutrition est courant chez la personne âgée : en vieillissant l'organisme est soumis à de nombreux changements qui peuvent prédisposer à une augmentation du risque de survenue de cette dernière. On estime ainsi qu'entre 20 et 80 ans, l'apport alimentaire diminue d'environ 30% chez l'homme et de 20% chez la femme.

Parmi les facteurs pouvant expliquer cette diminution des apports, on peut notamment citer certains facteurs physiologiques comme la perte gustative ou la diminution de la perception des odeurs ainsi que l'altération de l'état buccodentaire. De plus, d'autres facteurs acquis peuvent intervenir et majorer cette diminution, ainsi, l'isolement social, certaines pathologies comme la dépression ou certaines pathologies chroniques ainsi que la polymédication sont également des facteurs de risque pouvant favoriser l'apparition d'une dénutrition. On considère ainsi que toute personne âgée est une potentielle personne dénutrie. (129)

En accord avec ces modifications des habitudes alimentaires, de nombreuses études tendent à montrer que les personnes âgées représentent une population possédant un risque important de développer un scorbut. Ainsi, une étude menée par Hercberg *et al.* en 1994 sur 1108 sujets non hospitalisés et vivant en région parisienne montre que dans cette population 5% des femmes et 12% des hommes ont une ascorbémie inférieure à 2 mg/L. Toutefois la prévalence de la carence en vitamine C augmente à 15% des femmes et 20% des hommes si l'on ne considère que les sujets âgés de 65 ans et plus. De même, une étude réalisée par le DHSS au Royaume-Uni rapporte qu'environ 50% des personnes âgées vivant à domicile avaient une ascorbémie mesurée inférieure à 2 mg/L. (46) (130)

4.1.2. Les personnes en situation de précarité

En France, la précarité est définie comme :

« L'absence d'une ou plusieurs des sécurités, notamment celle de l'emploi, permettant aux personnes et aux familles d'assumer leurs obligations professionnelles, familiales et sociales, et de jouir de leurs droits fondamentaux. L'insécurité qui en résulte peut-être plus ou moins étendue et avoir des conséquences plus ou moins graves et définitives. Elle conduit à

la grande pauvreté, quand elle affecte plusieurs domaines de l'existence, qu'elle devient persistante, qu'elle compromet les chances de réassumer ses responsabilités et de reconquérir ses droits par soi-même, dans un avenir prévisible. » (131)

Les conditions de vie particulières imposées par cette situation de précarité rendent difficile aux personnes concernées l'accès à une alimentation variée et équilibrée nécessaire au maintien de l'équilibre nutritionnel et à la prévention des carences. Les sujets concernés présentent alors un risque important de développer une carence en vitamine C et par la suite un scorbut. De plus, les personnes en situation de précarité présentent également un risque de renoncement de soins en raison d'une situation financière compliquée pouvant être à l'origine d'un retard de diagnostic de la pathologie et, par la suite, de l'évolution de la maladie vers un stade avancé.

Plusieurs études semblent démontrer un lien entre précarité et scorbut, c'est le cas d'une étude française, réalisée pour l'INRA en 2002 par Malmauret *et al.* sur une population de 87 sans-abris parisiens ayant montré que, parmi cette population, 95% des sujets présentaient une carence en vitamine C et que 72% de ces derniers présentaient une ascorbémie inférieure au seuil de détection. On notera toutefois que 84% de ces sujets carencés consommaient de l'alcool de façon régulière et que 75,5% des sujets présentaient une dépendance tabagique ces deux facteurs pouvant également influencer sur le développement d'une carence en vitamine C. (77) (39)

Plus récemment, une étude épidémiologique de 24 mois menée en 2018 par Oguike *et al.* sur une population de 1328 sans domicile fixe (SDF) séjournant dans deux centres d'accueil du sud de la France a montré que la prévalence des symptômes de scorbut dans cette population était de 3,6 % soit 48 personnes. On note également que parmi ces 48 cas, 35 présentaient une ascorbémie inférieure à 2 mg/L. Cependant, de la même façon que dans l'étude réalisée par Malmauret *et al.* on peut noter que la consommation d'alcool chez les personnes atteintes des symptômes du scorbut était significativement plus élevée que chez les personnes asymptomatiques. (132)

4.1.3. Populations issues des pays en voie de développement

Il existe dans les pays en voie de développement de nombreux facteurs capables de favoriser l'apparition du scorbut, ces facteurs peuvent être de nature économique (grands écarts dans la répartition des richesses dans certaines populations), climatique (exemple des zones sèches), géographique ou politique. L'accumulation de ces facteurs peut entraîner un renoncement voire une impossibilité d'assurer un équilibre alimentaire satisfaisant et donc provoquer l'apparition de carence.

Le scorbut peut ainsi être un important problème de santé publique dans ces pays en développement comme le montre l'exemple d'une étude menée en 1990 par Desenclos *et al.* sur une population de réfugiés éthiopiens ayant dû fuir leur pays vers la Somalie ou le Soudan en raison d'une combinaison de problèmes économiques et politiques. Lors de cette étude, plus de 100 000 cas de scorbut ont été détectés chez ces réfugiés. L'incidence de la maladie était respectivement de 14% pour une période de 4 mois passée dans les camps de réfugiés et de 18,9% pour une période de 18 mois. Cette forte incidence du scorbut dans cette population semble pouvoir s'expliquer par le déficit en vitamine C de l'aide alimentaire proposée à ces populations par les pays hôtes, les rations distribuées contenant toutes moins

de 2 mg de vitamine C par personne et par jour sans aucun apport de nourriture fraîche. (46) (133)

Toutefois le scorbut ne touche pas seulement les populations migrantes ou réfugiées. Ainsi, de nombreux cas de scorbut ont été décelés en 2002 en Afghanistan, principalement dans la province de Ghor où 40 décès en lien avec le scorbut ont été mis en évidence par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Des études menées dans cette région après la mise en évidence de ces cas de scorbut ont ramené une prévalence de la maladie de 6,3% dans la population de la province de Ghor poussant l'OMS à mettre en place une grande campagne de supplémentation dans cette région par la distribution de comprimés de vitamine C. Dans cet exemple, plusieurs facteurs peuvent être en lien avec le développement de la maladie, on peut citer notamment le climat, les conflits ainsi que la localisation montagneuse de cette région. (134) (135)

4.1.4. Personnes en situation de dépendance

La dépendance est définie comme étant :

« L'ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substance entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance consiste en un désir (souvent puissant, parfois compulsif) de boire de l'alcool, de fumer du tabac ou de prendre une autre substance psychoactive (y compris un médicament prescrit). » (136)

Vis-à-vis du scorbut, deux dépendances distinctes peuvent influencer avec le métabolisme de la vitamine C et donc sur l'ascorbémie.

4.1.4.1. Le tabagisme

Le tabagisme va directement influencer sur l'ascorbémie. Le tabac possède deux actions sur le métabolisme de la vitamine C, il est ainsi capable de diminuer son absorption à partir du bol alimentaire mais il va aussi augmenter son élimination. Une étude menée par Kallner *et al.* en 1981 a mis en évidence cette action du tabac sur le métabolisme de la vitamine C en montrant que des fumeurs consommant plus de 20 cigarettes par jour présentent un turnover journalier en vitamine C environ 40% supérieur à celui de sujets non-fumeurs. (42)

En 1993, Schectman montre également une relation entre le tabagisme et la carence en vitamine C en mettant en évidence le fait que les fumeurs ont un risque significativement plus élevé de développer une carence en vitamine C. En effet son étude rapporte que la population tabagique est trois fois plus carencée en acide ascorbique que les sujets non-fumeurs et que la prévention de cette carence dans cette population nécessite une prise quotidienne de 200 mg de vitamine C par jour. Cette étude met également en évidence une diminution de la demi-vie de la vitamine C chez la population tabagique. (137)

L'action du tabagisme sur le métabolisme de la vitamine C entraîne donc une augmentation du besoin en vitamine C chez la population tabagique, il est donc recommandé aux fumeurs consommant plus de 10 cigarettes par jour de consommer jusqu'à 130 mg de vitamine C par jour soit presque 20 % de plus que la population générale. (138)

4.1.4.2. L'alcoolisme

À l'image de l'addiction au tabac, l'alcoolodépendance va avoir une influence sur le métabolisme de la vitamine C, toutefois le mécanisme mis en jeu est toujours mal compris. Les travaux de Faizallah *et al.* semblent montrer que la prise d'alcool à tendance à augmenter la clairance urinaire de l'acide ascorbique. Pour des consommations régulières de 0,58 g d'alcool par kg, l'ascorbiurèse des sujets a augmentée de 47% par rapport à des sujets sobres. Cette augmentation de l'élimination urinaire de vitamine C chez les patients éthyliques chroniques peut donc entraîner une augmentation du risque de développer un scorbut chez les sujets souffrant d'une dépendance alcoolique. D'autres mécanismes pourraient expliquer l'augmentation du risque de carence en vitamine C chez les sujets alcoolodépendants parmi lesquels on peut citer, la malnutrition ou les pancréatites qui sont régulièrement retrouvée de manière concomitante à la dépendance alcoolique. (139) (140)

Une étude réalisée par Battistelli *et al.* en 2019 chez des personnes alcoolodépendantes a montré que 57% de ces sujets sont carencés en vitamine C et qu'un tiers de ces sujets carencés possèdent une ascorbémie inférieure au seuil de détection et sont donc particulièrement à risque de développer un scorbut. De plus, Fain *et al.* ont montré, dans une étude menée en 2003 sur une population de patients hospitalisés, que la consommation d'alcool augmentait significativement le risque de carence en vitamine C et que ce risque était encore plus élevé si une dépendance tabagique est associée. (36) (141)

4.1.5. Personnes souffrant de pathologies perturbant le métabolisme de la vitamine C

4.1.5.1. Le diabète

D'après une étude réalisée par Cunningham *et al.* les patients souffrant de diabète ont un besoin en vitamine C augmenté en comparaison à ceux des patients sains. Cette étude montre que des sujets diabétiques insulino-dépendants, malgré des apports quotidiens en acide ascorbique en adéquation avec les recommandations nutritionnelles, possèdent une ascorbémie leucocytaire plus basse que des sujets non diabétiques. Cette observation a également été vérifiée pour l'ascorbémie plasmatique par Johnston *et al.* (142) (143)

De plus, les situations d'hyperglycémies sont associées à une diminution du taux d'acide ascorbique contenu dans les globules rouges, Tu *et al.* montrent en effet que les concentrations d'ascorbate dans les globules rouges sont inversement proportionnelles à l'hyperglycémie. Cette diminution du taux d'acide ascorbique chez les sujets présentant un trouble de l'équilibre glycémique est mal comprise mais semble pouvoir s'expliquer par une saturation par le glucose des transporteurs GLUT permettant un transport passif de la vitamine C dans les cellules, le transporteur GLUT présentant une plus grande affinité pour le glucose que pour l'ascorbate. Toutefois, d'autres mécanismes peuvent être à l'origine de cette diminution chez les sujets diabétiques parmi lesquels on peut notamment citer le rétrocontrôle négatif de l'expression des transporteurs GLUT en présence de forte quantité de glucose. (144)

4.1.5.2. L'insuffisance rénale

La fonction rénale d'une personne est évaluée en mesurant le débit de filtration glomérulaire (DFG). Lorsque la fonction rénale est normale, le DFG se situe entre 90 et 120 mL/min, les valeurs pouvant varier selon le sexe, l'âge ou l'ethnie du patient. Une insuffisance rénale

chronique est objectivée lorsqu'il existe des marqueurs d'atteinte rénale (hématurie, leucocyturie, protéinurie, anomalies histologiques ou morphologiques) évoluant depuis plus de 3 mois ou lorsque le DFG du patient est inférieur à 60 mL/min. En fonction du DFG, on classe les insuffisances rénales chroniques en six stades, ces différents stades sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 7) :

Tableau 7 : Classification de la maladie rénale chronique selon le débit de filtration glomérulaire (145)

Stade	DFG (mL/min)	Classification
1	≥ 90	Maladie rénale chronique avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique avec DFG légèrement diminué
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

Lorsque le stade d'insuffisance rénale terminale est atteint, les reins n'effectuent plus leur fonction de filtre et des méthodes de substitution doivent être mise en place pour assurer cette fonction de filtration à la place de l'organe défaillant, ces méthodes peuvent être la dialyse péritonéales, l'hémodialyse ou la transplantation rénale.

La mise en place d'un traitement de l'insuffisance rénale chronique rend le patient plus à risque de développer une carence en vitamine C. En effet, la bonne solubilité de la vitamine C dans l'eau associée à la prise de diurétique va entraîner une augmentation de l'excrétion urinaire de la vitamine C. De plus, lorsque l'IRC va nécessiter le recours à une méthode de dialyse, une grande partie de la vitamine C sera perdue dans le dialysat ce qui majore le risque de développement d'une carence. (146) (147)

4.1.6. Patients souffrants de pathologies cachectisantes

4.1.6.1. VIH

L'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) se caractérise par une progression de la maladie selon trois phases : la primo-infection, la phase asymptomatique et la phase symptomatique. Tout au long de l'évolution de la maladie, les lymphocytes T CD4+ vont présenter des anomalies qualitatives ainsi qu'une diminution régulière de leur nombre. On considère que la maladie entre en phase symptomatique lors que le nombre de lymphocytes T CD4+ chute en dessous de 200/mm³. C'est cette ultime phase que l'on définit comme Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA) : lors de cette dernière on observe la survenue d'infections opportunistes et de néoplasies avec une altération de l'état général, un amaigrissement ainsi que des troubles digestifs. (148)

Une étude de cas réalisée en 2011 par Maltos *et al.* a rapporté le cas d'un patient séropositif pour le VIH ayant développé des signes typiques du scorbut. Le patient, un homme brésilien de 35 ans, était apyrétique, présentait des signes de déshydratation, de perte musculaire et de perte graisseuse, il était également retrouvé une toux productive et une hépatomégalie. La prise en charge du patient par une équipe de nutritionnistes a montré que le patient était édenté et atteint d'une infection à *Candida* de la cavité buccale, le patient présentait également une hypertrophie gingivale et une langue dépaillée. De plus, l'examen clinique montrait que la peau des membres inférieurs du patient était pâle et atrophiée, on retrouvait également une hyperkératose avec des poils en forme de tire-bouchon ainsi qu'une hémorragie périfolliculaire. Selon les auteurs, le VIH semble donc pouvoir être un facteur de risque de carence en vitamine C et donc de scorbut. Toutefois on peut noter dans le cas de ce patient brésilien qu'au-delà de la séropositivité au VIH, ce patient présentait de nombreux autres facteurs de risque de développement du scorbut parmi lesquels on peut notamment citer une situation de précarité, l'alcoolisme, la toxicomanie ainsi que de nombreuses infections opportunistes déjà installées et incluant une pneumonie. (36) (46) (149)

4.1.6.2. Cancer

Les patients souffrant de cancer semblent être plus à risque de développer un scorbut, la maladie entraînant le plus fréquemment une cachexie profonde, toutefois les effets iatrogènes des différents traitements pouvant être mis en place lors de la maladie peuvent également être générateurs de facteurs de risques pouvant majorer l'instauration d'une carence en vitamine C.

La chimiothérapie est ainsi souvent responsable de l'installation d'un état de malnutrition et d'autres comorbidités pouvant être à l'origine du développement du scorbut. Parmi ces comorbidités on peut notamment citer la dysphagie, la dysgueusie ainsi que la dépression qui sont des effets indésirables fréquemment retrouvés lors de la mise en place de ce type de traitement. L'association de ces facteurs va favoriser la mise en place d'un déséquilibre de l'apport alimentaire pouvant favoriser l'apparition de carences pouvant être parfois profondes. (41)

Les patients traités par radiothérapie sont également à risque de développer des carences, ce traitement pouvant être à l'origine de lésions douloureuses de la muqueuse intestinale et d'atrophie de l'intestin grêle. Ces différents effets indésirables du traitement vont ensuite pouvoir être à l'origine de phénomènes de malabsorption des nutriments et des vitamines et donc être responsable de l'instauration d'une carence en vitamine C. (41)

De plus, on observe régulièrement chez les patients atteints de cancer une hausse de la dépense énergétique couplée à une utilisation inefficace de l'énergie produite entraînant un accroissement des besoins de l'organisme en nutriments et en vitamines. On observe ainsi que le besoin en vitamine C de ces patients semble être augmenté en comparaison à des patients sains. (41) (150)

Une étude de cas réalisée par Fain *et al.* en 1998 a rassemblée les informations de six patients atteints de cancer et ayant développés un scorbut. Les informations recueillies sont résumées dans les tableaux suivant (Tableau 8 et 9) :

Tableau 8 : Bilan pathologique de six patients atteints d'un cancer et ayant développés un scorbut (41)

Cas	Type de pathologie	Facteur de risque associés	Manifestations cliniques du scorbut
1	Polyglobulie essentielle et myélofibrose	Diabète et alcoolisme	Hémorragies intramusculaires
2	Adénocarcinome métastatique du colon	Tabagisme et alcoolisme	Gingivites hémorragiques
3	Leucémie myélomonocytaire chronique et mastocytose		Hémorragies intramusculaires
4	Carcinome épidermoïde du poumon métastasé	Tabagisme et alcoolisme	Gingivites hémorragiques
5	Leucémie myélomonocytaire chronique		Gingivites hémorragiques et purpura
6	Carcinome prostatique métastatique	Tabagisme	Purpura

Tableau 9 : Bilan biologique de six patients atteints d'un cancer et ayant développés un scorbut (41)

Cas	Ascorbémie (en $\mu\text{mol/L}$) (moyenne 45-90)	Cholestérolémie (en mmol/L) (moyenne 4,4-6,4)	Albuminémie (en g/L) (Moyenne 40-60)	Éléments du bilan biologique
1	6	2,2	36	
2	<6	4,6	26	Anémie microcytaire, hyposidérémie
3	<6	3,3	45	Temps de saignement de 18 minutes
4	<6	5	25	Anémie macrocytaire
5	<6	3,7	25	Anémie macrocytaire, hypofolatémie
6	<6	3,6	30	Anémie macrocytaire

On observe chez les patients retenus que le dosage de la vitamine C est, dans tous les cas, très inférieur aux valeurs normales. Plusieurs de ces six patients présentent, en plus du cancer, un ou plusieurs facteurs de risque de développement d'un scorbut tels que l'alcoolisme ou le tabagisme. Néanmoins parmi les patients de l'étude, deux ne présentent pas de facteur favorisant la survenue d'un scorbut mais possèdent malgré tout une ascorbémie très inférieure aux valeurs normales ce qui semble donc mettre en lumière le rôle favorisant du cancer dans le développement de cette pathologie. (41)

On note également que des symptômes tels que la dépression, l'anorexie ainsi que l'asthénie sont des manifestations communes au scorbut et au cancer ce qui peut rendre le diagnostic de scorbut compliqué chez le patient souffrant de cancer et mener à des retards de prise en charge de la maladie. On recommande donc de suspecter le développement d'un scorbut chez les patients atteints de cancer et souffrant de manifestations hémorragiques de causes indéterminées ainsi que de gingivites hémorragiques afin de pouvoir mettre rapidement en place un traitement adapté sans quoi le pronostic vital du patient peut être mis en jeu. (41)

4.1.7. Patients présentant des déséquilibres alimentaires

4.1.7.1. L'alimentation déséquilibrée

L'objectif des différentes recommandations émises par les autorités de Santé est de maintenir un équilibre alimentaire optimal et ainsi d'éviter l'apparition de carences ou de trouble de la santé pouvant être dus à l'alimentation. Dans le cas de la vitamine C, ce sont les régimes alimentaires dépourvus de fruits et légumes qui sont les plus à risque de favoriser une carence pouvant aller jusqu'au développement du scorbut, la vitamine C étant principalement contenue dans cette catégorie d'aliment.

Abdesselem *et al.* ont ainsi montrés dans une étude rétrospective concernant 100 patients obèses présentant un Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen de 40,66 kg/m² et suivis à l'Unité d'Obésité à l'Institut National de Nutrition du Tunis que malgré une alimentation pléthorique, (apport calorique moyen = 3379,88 kcal/j chez les hommes, 2939,38 kcal/j chez les femmes), 60% des patients étaient carencés en vitamine C. Le développement de cette carence s'expliquant par un déséquilibre profond du régime alimentaire malgré l'importance des apports caloriques. (151)

De la même façon, Ma *et al.* ont montré en 2016 dans une étude réalisée sur des enfants atteints de troubles du spectre de l'autisme (TSA) et hospitalisés à l'hôpital pour enfants de Boston, que sept enfants autistes ont développé des symptômes de scorbut en raison d'une sélectivité alimentaire écartant les aliments tels que les fruits et légumes et entraînant ainsi une carence en vitamine C non compensée par des traitements médicamenteux. La sélectivité alimentaire des enfants autistes est courante, elle est le plus souvent due à une sensibilité sensorielle accrue chez ces enfants pouvant rendre difficile l'intégration de nouveaux aliments dans le régime alimentaire en fonction de leur texture ou de leur goût, cette dernière favorise donc la mise en place d'un régime alimentaire déséquilibré et, par la suite, l'installation de carences. (152)

4.1.7.2. Les régimes alimentaires restrictifs

Un régime alimentaire restrictif se définit comme une modification de l'alimentation habituelle d'une personne dans un but thérapeutique en limitant ou en excluant certains aliments du régime du patient. De nombreuses pathologies peuvent nécessiter, en complément d'un traitement médicamenteux, le recours à un régime alimentaire restrictif. Toutefois la mise en place d'une telle mesure doit être effectuée avec l'aide d'un professionnel de santé afin que le patient comprenne son traitement et respecte une bonne observance. Une mauvaise compréhension ou le mauvais suivi d'un régime alimentaire peut entraîner un risque important d'apparition de carence. Cette situation a notamment été observée lors du développement d'un scorbut chez un patient du *Massachusetts General Hospital* de Boston atteint du syndrome du côlon irritable et effectuant depuis plusieurs mois un régime restrictif mal conduit et mal suivi excluant la consommation de fruits et légumes frais au profit d'une prise importante de glucides dans le but de limiter les douleurs liées à la maladie. (153) (154)

De la même façon, les régimes restrictifs mis en place à l'initiative d'un patient et sans intervention d'un professionnel de santé présentent également un risque important de développement de carence par déséquilibre total de l'alimentation comme le montre le cas d'un patient scorbutique admis à l'hôpital d'Auckland en 2019 dont l'anamnèse diététique montre la mise en place, à l'initiative du patient, d'un régime alimentaire restrictif pauvre en fruit et légumes et ayant pour objectif de prévenir l'apparition de calcul rénaux. L'éviction totale de fruits et légumes frais étant à l'origine d'une carence profonde en vitamine C et donc de l'apparition de la maladie. (155)

4.1.8. Patients souffrant de pathologies psychiatriques

Les pathologies carencielles telles que le scorbut peuvent être favorisées par l'existence, chez un patient, de pathologies psychiatriques ayant un retentissement sur l'alimentation. Parmi les principaux troubles psychiatriques favorisant le développement de carence, on peut principalement citer les troubles des conduites alimentaires (TCA), ces derniers sont définis par la Haute Autorité de Santé (HAS) comme étant des :

« Troubles du comportement visant à contrôler son poids et altérant de façon significative la santé physique comme l'adaptation psychosociale, sans être secondaire à une affection médicale ou à un autre trouble psychiatrique » (156)

Parmi les TCA, l'anorexie mentale représente la pathologie la plus à risque de favoriser le développement de carences alimentaires. Selon si la pathologie s'accompagne de crise de boulimie, de recours à des vomissements ou à la prise de purgatifs comme des laxatifs ou des diurétiques, la pathologie peut être classée en deux catégories, le premier étant le type restrictif alors que le second étant le type dit « avec crise de boulimie/vomissement ou prise de purgatif ». (156)

Selon la HAS les populations les plus à risque de développer une anorexie mentale sont :

- les adolescentes ;
- les jeunes femmes ;
- les mannequins ;

- les danseurs et les sportifs (disciplines esthétiques ou à catégories de poids : sports valorisant ou nécessitant le contrôle du poids ; discipline à faible poids corporel tels les sports d'endurance), notamment de niveau de compétition ;
- les sujets atteints de pathologies impliquant des régimes telles que le diabète de type 1 ou l'hypercholestérolémie familiale. (157)

Toutefois même si ces catégories de personnes sont les plus à risque de développer une anorexie mentale, toute personne sujette à une insatisfaction de son image peut être considérée comme étant à risque de développer cette pathologie ou tout autre TCA.

Par son retentissement sur l'alimentation des personnes atteintes, l'anorexie mentale est un facteur de risque important de développement de carences nutritionnelles telles que l'hypovitaminose C, comme le montre le cas d'une patiente âgée de 48 ans suivie pour dépression du Service de médecine interne générale des hôpitaux universitaires de Genève hospitalisée en 2016 pour altération de l'état général avec perte de 17 kilos en un an (IMC à l'admission de 11,9 kg/m²). Le bilan clinique de la patiente lors de son admission montrait un état cachectique associé à des plaies ulcérées non inflammatoires et des lésions pétéchiales ecchymotiques mais non périfolliculaires au niveau du genou droit. Le bilan ne présentait toutefois aucune notion de symptômes buccodentaires tels que des hémorragies gingivales ou des déchaussements dentaires. L'anamnèse de la patiente faisait état d'une perte de l'appétit ainsi que d'une importante asthénie évoluant depuis trois semaines. La réalisation d'un bilan biologique chez cette patiente a ramené un dosage de la vitamine C effondré à 8 µmol/L. À la suite de ce bilan, un traitement de supplémentation d'un gramme de vitamine C par jour pendant un mois a été mis en place chez cette patiente. Ce dernier ayant permis une régression rapide des symptômes chez cette patiente, le diagnostic de scorbut atypique secondaire à une anorexie mentale a été retenu. (158)

De la même façon, les patients présentant des troubles anxieux graves peuvent également être sujets à une majoration du risque de développement de carence. C'est notamment le cas des patients souffrants de troubles obsessionnels compulsifs (TOC). Selon la onzième édition de la classification internationale des maladies (CIM 11) les TOC sont caractérisés par la présence d'obsessions ou de compulsions persistantes, ou le plus souvent des deux associées. Les obsessions étant des pensées, des images ou des impulsions intrusives, répétitives et persistantes, elles sont non désirées et le plus souvent associées à de l'anxiété. L'individu souffrant de TOC, pour tenter d'ignorer ou de supprimer ces obsessions, va alors exécuter des compulsions. Les compulsions représentent des comportements répétitifs aussi bien physiques que mentaux que l'individu se sent poussé à accomplir, selon des règles précises, en réponse à une obsession afin d'atteindre un sentiment de « complétude » nécessaire pour réduire ou éviter des conséquences désagréables. Ces obsessions peuvent concerner des pensées intrusives liées à l'accumulation d'objets, à la peur de contamination, à la pratique d'actes agressifs ou sexuels ou encore au doute pathologique. Les compulsions peuvent quant à elles prendre diverses formes comme des gestes irrépressibles de lavage, de comptage, de vérification, de répétition ou d'accumulation. (159) (160)

Lorsque les compulsions touchent la sphère alimentaire, le risque carenciel du malade peut être fortement augmenté, en particulier si les compulsions amènent à l'éviction de certains aliments comme le montre l'exemple d'un patient de 61 ans admis à l'hôpital de Botucatu au Brésil pour une fatigue évoluant depuis un mois associée à des hémorragies gingivales ainsi

que des ecchymoses persistantes sur les bras et les jambes. Lors de l'examen clinique de nombreux symptômes évocateurs du scorbut ont été relevés comme des lésions gingivales hypertrophiques avec des signes de parodontites ainsi que des éruptions pétéchiales localisées principalement au niveau des bras et des jambes. L'interrogatoire du patient a quant à lui montré l'existence d'un TOC lié à la crainte d'une éventuelle contamination entraînant la mise en application de différentes compulsions, l'une étant l'instauration d'un régime alimentaire composé exclusivement de lait au chocolat et de biscuit depuis dix ans par crainte de la présence de pesticides dans les aliments d'origine végétale. Une fois le diagnostic de scorbut posé, un traitement de supplémentation en vitamine C a été instauré chez ce patient montrant dès le premier jour de traitement une diminution importante de l'asthénie tandis que les autres symptômes comme l'hypertrophie gingivale ou les ecchymoses ont commencées à régresser au bout de deux semaines. (161)

4.1.9. Patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques intestinales

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) regroupent différentes pathologies parmi lesquelles on peut notamment citer la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique. Ces pathologies sont causées par une dérégulation du système immunitaire intestinal à l'origine d'une inflammation chronique d'une partie de la paroi du tube digestif. Selon la pathologie, différents segments du tube digestif pourront être touchés, en effet la maladie de Crohn peut toucher n'importe quelle partie du tube digestif tandis que la rectocolite hémorragique se localise exclusivement au niveau du colon. Elles évoluent classiquement par poussées inflammatoires entrecoupées de périodes plus ou moins longues de rémission. (162)

La localisation des lésions se situant au niveau du tube digestif, les MICI vont avoir le plus souvent une action marquée sur l'état nutritionnel des malades et ainsi entraîner l'apparition de troubles de l'état nutritionnel. Le trouble le plus couramment retrouvé chez les patients souffrant de MICI est la dénutrition. Elle se rencontre majoritairement chez les patients souffrant de la maladie de Crohn (20 à 75 % des malades), sa survenue peut être liée à plusieurs facteurs parmi lesquels on peut citer notamment la diminution de l'ingestion de nutriment, une augmentation des besoins par anomalies du métabolisme ou encore des problèmes de malabsorption des nutriments. (163)

Les principales causes de dénutrition et leur mécanisme au cours des MICI sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 10) :

Tableau 10 : Causes et mécanismes de la dénutrition au cours des MICI (164)

Facteurs favorisant la dénutrition	Mécanismes
Diminution des apports alimentaires	Anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, syndrome occlusif ; Trouble du contrôle de l'appétit dû à l'inflammation chronique ; Période de jeûne au cours des hospitalisations ; Régimes abusifs (régime sans sel au cours des corticothérapies ou régime sans résidu prolongé).
Anomalies métaboliques	Augmentation de la dépense énergétique ; Augmentation de l'oxydation des lipides.
Entéropathies exsudative et saignement chronique	Atteinte sévère prolongée et étendue
Malabsorption	Atteinte jéjunale ; Résection intestinale étendue.
Rôle des médicaments	Azathioprine, méthotrexate, salazopyrine entraînant une diminution de la synthèse de tétrahydrofolate ; Cholestyramine entraînant une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles ; Corticoïdes pouvant entraîner une ostéoporose et/ou une amyotrophie.

Lorsque la dénutrition s'installe au cours de la maladie de Crohn, on estime à 40% le risque de développer une carence vitaminique à la suite de cette dernière. (164)

C'est ainsi que des carences en vitamine C plus ou moins importantes peuvent survenir secondairement à une maladie de Crohn comme le montre le cas d'une femme de 28 ans souffrant d'une maladie de Crohn et hospitalisée à Manchester pour un épisode d'asthénie évoluant depuis 3 mois associé à des douleurs articulaires ainsi qu'à l'apparition de façon spontanées d'ecchymoses douloureuses au niveau des cuisses et des jambes. L'examen clinique montrant des pétéchies localisées exclusivement au niveau des membres inférieurs avec le reste de la peau normale, l'examen de la bouche étant normal malgré une édentation. Devant la présence de symptômes évocateurs d'un scorbut, une ascorbémie leucocytaire a été réalisée chez cette patiente ramenant une concentration effondrée de 25 nmol/10⁸ leucocytes (valeur normale = 119 à 301 nmol/10⁸ leucocytes).

La raison de la carence en vitamine C chez cette patiente était la mise en place, sans avis médical, d'un régime « sans résidu » afin d'éviter l'apparition de douleurs abdominales. La résolution des symptômes a, par la suite, été obtenue à l'aide d'un traitement de supplémentation en vitamine C. (165)

4.1.10. Les nourrissons et les jeunes enfants

Le risque de développement d'une carence en vitamine C est habituellement faible chez les nourrissons et les jeunes enfants lorsque ces derniers sont nourris exclusivement au lait maternel car ce dernier contient suffisamment de vitamine C pour couvrir l'intégralité des besoins nutritionnels. Pourtant, le scorbut infantile, également nommé maladie de Barlow s'est beaucoup développé au XIX^{ème} siècle, en particulier dans les classes sociales les plus élevées dans lesquelles les enfants étaient souvent nourris avec des laits lyophilisés et non enrichis en vitamine C. En effet, à cette époque il était recommandé, dans le but d'éliminer les éventuelles contaminations bactériennes, de chauffer le lait. La vitamine C étant thermosensible, le fait de chauffer le lait entraînait irrémédiablement la destruction de la vitamine C contenue dans ce dernier. (166)

Aujourd'hui, on utilise plutôt la pasteurisation pour traiter les éventuelles contaminations du lait, cette technique permet de mieux préserver la vitamine C contenue dans le lait. De plus la composition des laits lyophilisés et, plus généralement, des préparations pour nourrissons est soumise à des normes strictes afin de répondre au mieux à l'intégralité de leur besoin nutritionnels. Ces normes imposent des teneurs minimales et maximales pour les différents composants que ces préparations doivent contenir. Les valeurs concernant la teneur en vitamine C des différentes préparations pour nourrissons sont présentes dans le tableau suivant (Tableau 11)

Tableau 11 : Normes concernant les teneurs minimales et maximales en vitamine C contenues dans les différents types de préparations pour nourrissons (167)

	Préparations pour nourrissons à base de protéines de vaches		Préparations pour nourrissons à base d'hydrolysats de protéines		Préparations pour nourrissons à base d'isolats de protéines de soja, seuls ou mélangés à des protéines de lait de vache	
	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Vitamine C (mg)	2,5/100 kJ 10/100 kcal	7,5/100 kJ 30/100 kcal	2,5/100 kJ 10/100 kcal	7,5/100 kJ 30/100 kcal	2,5/100 kJ 10/100 kcal	7,5/100 kJ 30/100 kcal

Ainsi, le développement de la maladie de Barlow est devenu plutôt rare de nos jours, toutefois elle est encore rencontrée rarement chez des enfants présentant des facteurs de risques particuliers parmi lesquels on peut notamment citer :

- l'alimentation au sein par une mère elle-même carencée en vitamine C ;
- l'alimentation artificielle exclusive non supplémentée ;
- les pathologies entraînant des troubles de l'alimentation ;
- les infirmités motrices ou cérébrales ;
- la précarité ;

- la maltraitance.

En 2015, le centre hospitalo-universitaire (CHU) de Saint-Étienne recense deux cas de scorbut infantiles de présentation similaires.

Le premier enfant admis au CHU de Saint-Étienne était un enfant de 3 ans présentant depuis plusieurs semaines une asthénie avec amaigrissement et impotence fonctionnelle. L'examen clinique de l'enfant à son arrivée montrait un enfant de couleur pâle, prostré avec les membres inférieurs fléchis dans une position antalgique, les articulations enraidies, les muscles douloureux et la présence d'un purpura au niveau des membres inférieurs. Les médecins ont également noté la présence de kératoses périfolliculaire ainsi que des poils présentant un aspect en tire-bouchon. L'examen bucco-dentaire montrait quant à lui une gencive hémorragique et hypertrophique. Les examens radiographiques montraient une déminéralisation diffuse des os avec amincissement des corticales.

Le second enfant, âgé de 18 mois, présentait un tableau clinique similaire au premier cas avec une altération de l'état général et des douleurs localisées aux membres inférieurs évoluant depuis plusieurs jours. À son admission l'enfant était prostré et présentait une pâleur cutanée. Une raideur des membres, un purpura ainsi qu'une gingivite couplée à des bulles hémorragiques ont été retrouvés lors de l'examen clinique.

L'interrogatoire de la famille de ces 2 patients a par la suite révélé, dans les 2 cas, un important déséquilibre de l'alimentation. Dans le cas du premier enfant, l'alimentation était dénuée de tout fruit et légume frais et constituée exclusivement de lait UHT, de féculents et de biscuits. Chez le second enfant le régime alimentaire était uniquement constitué de lait UHT, l'enfant refusant la prise de tout autre aliment. Les médecins ont également noté chez le premier patient un contexte d'isolement social important, l'enfant n'étant pas scolarisé et présentant des troubles importants du comportement.

Un traitement à base de vitamine C a, par la suite, été mis en place chez ces deux patients permettant une évolution clinique favorable avec disparition des symptômes en quelques jours. (56)

Même si son développement est rare de nos jours, on recommande d'évoquer le diagnostic de scorbut chez des enfants présentant une présentation dermatologique ou pseudo-rhumatismale typique.

4.2. Recommandations nutritionnelles en France

En France, c'est l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) qui se charge d'établir des recommandations nutritionnelles pour la population. Ces recommandations étaient précédemment regroupées sous le nom d'apports nutritionnels conseillés (ANC). Elles prennent désormais le nom de références nutritionnelles pour la population (RNP) et sont établies selon des données scientifiques et en accord avec la politique nutritionnelle française.

Les dernières recommandations concernant les vitamines et les minéraux pour les hommes et les femmes adultes ont été établies en France en 2016. (Voir annexe 2 et 3)

4.2.1. Définitions

4.2.1.1. Besoin nutritionnel moyen (BNM)

Il correspond au besoin moyen au sein de la population, il est estimé à partir de données individuelles d'apport en relation avec un critère d'adéquation nutritionnelle lors d'études expérimentales.

Les données individuelles concernées pour l'estimation du BNM sont obtenues à partir d'un faible nombre d'individus à la suite d'études expérimentales réalisées selon plusieurs niveaux d'apports. Parmi les données recueillies pour élaborer les BNM on peut notamment citer le renouvellement métabolique ou des marqueurs de fonction physiologiques associés au nutriment étudié. (168)

4.2.1.2. Référence nutritionnelle pour la population (RNP)

Anciennement appelée ANC, la RNP correspond à l'apport qui couvre le besoin de presque toute la population considérée, telle qu'estimé à partir des données expérimentales. On estime la valeur du RNP à partir du BNM auquel on ajoute deux écart-types afin que le RNP correspondent à la valeur des besoins couvrant 97,5 % des individus d'une population. (168)

4.2.1.3. Apport satisfaisant (AS)

On définit l'apport satisfaisant comme étant l'apport moyen d'une population ou d'un sous-groupe pour lequel le statut nutritionnel est jugé satisfaisant. On estime cet AS par différentes méthodes tant observatoires qu'expérimentales selon des critères physiologiques, cliniques et métaboliques.

L'AS peut servir de référence nutritionnelle dans les cas où la RNP ne peut pas être estimée ou quand cette dernière est jugée insatisfaisante au regard d'observation sur la population à long terme. (168)

4.2.1.4. Intervalle de référence (IR)

Il s'agit de l'intervalle d'apport considérés comme satisfaisants pour le maintien de la population en bonne santé. On exprime l'IR en pourcentage de l'apport énergétique total. Cet indicateur est utilisé uniquement pour les macronutriments énergétiques. (168)

4.2.1.5. Limite supérieure de sécurité (LSS)

Elle correspond à l'apport journalier chronique maximal d'une vitamine ou d'un minéral considéré comme peu susceptible de présenter un risque d'effets indésirables sur la santé de toute la population. (168)

4.2.2. Références nutritionnelles pour la vitamine C

En France, l'ANSES a réévalué les recommandations nutritionnelles pour les vitamines, les minéraux, les macronutriments énergétiques et l'eau en 2016 amenant à une actualisation des valeurs du BNM et de la RNP pour la vitamine C pour les hommes et femmes de plus de 18 ans. Ainsi le BNM en vitamine C pour cette population est maintenant estimé à 90 mg/j tandis que la RNP est de 110 mg/j. La réévaluation des RNP pour les autres populations a également été réalisée par l'ANSES en 2019. La RNP des femmes enceinte est désormais estimée à 120

mg/j, elle augmente cependant à 155 mg/j chez les femmes allaitantes. Concernant la population pédiatrique, les recommandations nutritionnelles définissent 4 catégories d'âge avec une RNP différente selon cette dernière :

- les enfants âgés de 4 à 6 ans pour lesquels la RNP est de 30 mg/j ;
- les enfants âgés de 7 à 10 ans pour lesquels la RNP est de 45 mg/j ;
- les enfants âgés de 11 à 14 ans pour lesquels la RNP est de 70 mg/j ;
- les enfants âgés de 15 à 17 ans pour lesquels la RNP est de 100 mg/j.

L'actualisation des repères alimentaires réalisée par l'ANSES montre que les besoins de la population pédiatrique âgée de 4 à 17 est satisfaisante et que cette population ne semble pas particulièrement à risque concernant une insuffisance d'apport alimentaire en vitamine C. Les recommandations concernant la vitamine C concernant la population pédiatrique de 0 à 3 ans n'ont pas été mises à jour lors de l'actualisation réalisée par l'ANSES en 2017. (46) (168) (76)

Une réévaluation a également été réalisée pour les femmes ménopausées et les hommes de plus de 65 ans. La RNP en vitamine C est identique à celle des adultes de la population générale et évaluée à 110 mg/j. Toutefois le rapport de l'ANSES constate également que ces besoins en vitamine C sont faiblement couverts par l'alimentation dans cette population cette tendance confirme le risque accru des personnes âgées concernant la mise en place d'une carence en vitamine C. (76)

Ces valeurs de BNM et de RNP ont été établies à partir d'observations sur le métabolisme de la vitamine C telles que la diminution de son absorption avec l'augmentation de la dose ingérée, l'augmentation de son excrétion urinaire si l'apport dépasse 50 mg/j ainsi que l'obtention d'un plateau de concentration plasmatique pour des apports croissants. (168)

En raison d'un manque de données, aucune LSS n'a été déterminée pour la vitamine C.

4.3. Habitudes de consommations en France

Depuis 2001 en France, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a mis en place un plan de santé, le Programme national nutrition santé (PNNS), ce dernier a pour but d'améliorer l'état de santé de la population en agissant sur la nutrition des français. Paru en 2000, le premier rapport de la HCSP fait un état des lieux de l'évolution des habitudes de consommation en France. Parmi les principales modifications de l'alimentation détaillées dans ce rapport, on observe une diminution importante de la consommation de céréales, de légumes secs et de féculents qui semble se stabiliser depuis les années 2000 ainsi qu'une hausse importante de la consommation de produits sucrés, de fruits, de légumes, de viandes, de produits laitiers. De plus, la consommation de matières grasses a elle aussi augmenté tout comme la consommation de sel.

Ces différentes modifications des habitudes alimentaires ont une répercussion sur le plan nutritionnel avec :

- une réduction globale de l'apport énergétique, en réponse à une diminution des dépenses énergétiques ;
- une diversification importante des apports alimentaires ;

- une modification de la contribution des différents macronutriments aux apports énergétiques avec notamment :
 - une diminution de la part des glucides complexes au profit des sucres simples,
 - une augmentation de la part des protéines d'origine animale au détriment des protéines d'origine végétale,
 - une augmentation de la part des lipides, notamment invisibles et saturés ;
- une réduction des apports en de nombreux micronutriments en rapport avec, d'une part, la réduction globale des apports énergétiques et, d'autre part, la modification structurelle de la ration caractérisée aujourd'hui par une part de plus en plus importante d'aliments fournissant des calories « vides » (aliments contenant des sucres simples, mais sans apport de micronutriments). Ce phénomène a contribué à réduire la « densité » en micronutriments de l'alimentation (concentration en vitamines et minéraux par unité d'énergie). (169)

On observe donc d'après le PNNS 1 que malgré l'augmentation de la consommation de fruits et de légumes observée, les apports en micronutriments, comme la vitamine C, sont en diminution ce qui peut mener à la mise en place d'une situation carencielle. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette situation parmi lesquels on peut citer la teneur initiale en vitamine C des aliments consommés ainsi que leur mode de préparation ou leur condition de stockage qui peuvent également altérer la quantité de vitamine C contenue dans ces derniers voire la détruire totalement.

En 2019, le quatrième PNNS a été mis en place dans le but d'améliorer l'état nutritionnel de la population. Il est basé sur 5 axes principaux :

- améliorer pour tous l'environnement alimentaire et physique pour le rendre plus favorable à la santé ;
- encourager les comportements favorables à la santé ;
- mieux prendre en charge les personnes en surpoids, dénutries ou atteintes de maladies chroniques ;
- impulser une dynamique territoriale ;
- développer la recherche, l'expertise et la surveillance en appui de la politique nutritionnelle. (170)

Parmi les principaux objectifs portant sur l'évolution de l'alimentation présents dans le PNNS 4 et pouvant avoir des répercussions sur la consommation de vitamine C, on peut citer celui de réduire de 20 % la consommation d'aliments ultra-transformés d'ici 2021, ces derniers étant une source importante de sucres et de graisses ainsi que de calories « vides » et n'apportant donc aucun micronutriment.

Le PNNS 4 recommande également d'augmenter la part de fruits et légumes frais, surgelés ou en conserve dans l'alimentation en consommant au moins cinq portions par jour ainsi que la consommation de légumes secs à au moins deux portions par semaine. Il est également recommandé d'augmenter la consommation de fruits à coques à une petite poignée par jour,

l'activité physique ainsi que la consommation de produits fait maison afin de limiter la consommation de produits ultra-transformés. Les recommandations du PNNS 4 portent également sur la réduction de certains aliments parmi lesquels on peut citer la charcuterie (150 g par semaine), les produits gras, sucrés, salés, l'alcool ainsi que la viande (500 g par semaine pour les viandes de porc, bœuf, veau, mouton, agneau ou les abats). (170)

4.4. Prévention du scorbut

Le scorbut est une maladie aujourd'hui devenue rare, cependant son développement expose à des évolutions parfois gravissimes. Toutefois la prévention de cette maladie peut être facilement mise en place par l'application de mesures diététiques.

L'apport nécessaire en vitamine C étant obtenu par une alimentation correcte, le respect des RNP en fonction de l'âge ou de la situation physiologique des personnes est essentiel afin d'assurer un apport optimal de vitamine C et éviter la mise en place d'une carence.

De plus, la connaissance des différents profils à risque peut permettre la mise en place d'action de prévention ciblées chez les différentes catégories de personnes afin de limiter le risque de développement d'une potentielle carence. Le rappel des recommandations nutritionnelles chez ces personnes à risque de carence semble être un moyen efficace de lutter contre le développement d'une carence en vitamine C. La mise en place d'une supplémentation préventive en vitamine C peut également être une possibilité, toutefois cette dernière peut entraîner le risque de développement d'effets indésirables parfois importants si jamais elle est réalisée de manière excessive et en dehors d'une situation carencielle. Parmi les principaux effets indésirables pouvant être rencontrés avec la vitamine C, on peut notamment citer :

- un potentiel risque de développement de lithiases oxalo-calciques dû au développement d'acide oxalique lors du métabolisme de la vitamine C en particulier pour des prises supérieures à 1 gramme par jour ;
- des troubles gastro-intestinaux avec principalement des diarrhées ou des brûlures d'estomac ;
- l'aggravation d'une hémochromatose, par son activité sur le métabolisme du fer, l'administration de doses élevées de vitamine C peut entraîner l'augmentation de l'absorption de ce dernier ;
- l'apparition de troubles hématologiques chez les personnes souffrant d'un déficit en G6PD, l'administration de doses supérieures à 1 gramme par jour peut favoriser le risque de d'apparition d'une anémie hémolytique. (73) (171)

Malgré une prévention simple, de nombreuses situations de carences en vitamine C sont susceptibles de s'installer de nos jours, il convient donc aux différents professionnels de santé de penser à ce diagnostic lors de l'apparition de signes évocateurs de la maladie afin de corriger rapidement la carence, son évolution pouvant être fatale pour le patient.

Conclusion

L'avènement des grandes expéditions maritimes entre le XV^{ème} et le XVIII^{ème} siècle a également marqué l'avènement du scorbut dans les équipages des vaisseaux participant à ces expéditions. La gravité de ses symptômes avec notamment ses manifestations buccodentaires, son évolution, la plus souvent fatale, ainsi que la méconnaissance des causes permettant son développement inspirait la crainte aux équipages ce qui a valu à la maladie le surnom de « peste des mers ». Toutefois, cette maladie est intimement liée à l'histoire de la médecine elle-même car elle a permis de nombreuses avancées sur le plan de la recherche médicale, notamment grâce aux travaux de James Lind pouvant s'apparenter au premier essai clinique de l'histoire.

Aujourd'hui, pour la plupart, le scorbut est une maladie oubliée, considérée comme une maladie historique voire disparue. Néanmoins, malgré la mise en place de recommandations alimentaires par les pouvoirs publics dans le but de promouvoir une alimentation variée et équilibrée afin d'éviter l'apparition de carence, la maladie continue à se manifester régulièrement dans des populations à risque telles que les personnes isolées, la population gériatrique, les patients atteints de certaines pathologies chroniques et cachectisantes ou de troubles particuliers comme les troubles du comportement alimentaire. Cependant, le développement de la maladie est aujourd'hui beaucoup moins important et ses symptômes beaucoup moins spectaculaires que précédemment et le terme de scorbut peut sembler désuet, des termes comme carence en vitamine C ou hypovitaminose C semblent donc maintenant plus appropriés aujourd'hui pour parler de cette maladie.

Même avec une évolution moins importante vers des formes graves, l'hypovitaminose C entraîne encore des symptômes très évocateurs avec une triade principale de symptômes associant des troubles hémorragiques, stomatologiques et cutanés. L'ensemble de ces symptômes est en rapport avec les différentes fonctions physiologiques perturbées par un manque de vitamine C dans l'organisme. L'apparition de ces signes cliniques évocateurs de la maladie chez un patient, en particulier si ce dernier appartient à l'une des différentes catégories de personnes les plus à risque de développer une carence, doit faire penser à l'installation d'une hypovitaminose C et donc faire envisager la mise en place d'une supplémentation vitaminique d'autant plus que celle-ci est simple, peu onéreuse et le plus souvent sans danger pour le patient.

Il peut ainsi être intéressant pour le pharmacien d'officine de connaître la maladie et ses manifestations afin de pouvoir conseiller au mieux ses patients et envisager la mise en place rapide d'une supplémentation en vitamine C chez des patients à risque de développer une hypovitaminose C ou présentant des symptômes évocateurs de la maladie. L'affirmation du diagnostic étant objectivée par une disparition rapide des symptômes. La fiche conseil suivante a été réalisée dans le but d'aider le pharmacien d'officine à détecter un potentiel risque de carence en vitamine C.

Le Scorbut

Le scorbut est une maladie carencielle due à un manque de Vitamine C dans l'organisme. Son installation est lente et ses premiers symptômes sont le plus souvent non spécifiques entraînant souvent un retard de diagnostic. Il est toutefois important de savoir reconnaître les signes caractéristiques de la maladie pour éviter un développement trop important de cette dernière pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient, d'autant plus que la prévention et le traitement sont simples à mettre en œuvre.

PRINCIPAUX PROFILS À RISQUES

- Nourrissons
- Patients âgés
- Patients isolés ou en situation de précarité
- Patients dépendants (Tabac/Alcool)
- Malades chroniques (Diabète, Insuffisants rénaux, Cancer, VIH, MICI)
- Patients avec déséquilibres alimentaires
- Patients avec certaines pathologies psychiatriques (TCA, TOC)

SIGNES CLINIQUES TYPIQUES

- Purpura centré sur les follicules pileux (fesses et cuisses)
- Epistaxis / Hémorragie buccale
- Douleurs au niveau des grosses articulations
- Hyperkératose folliculaire
- Retard de cicatrisation / Réouverture d'anciennes cicatrices
- Aspect des poils en « tire-bouchon »
- Gingivite hypertrophique et hémorragique
- Perte des dents

Les questions à se poser devant une suspicion de carence en vitamine C :

- Depuis combien de temps les symptômes évoluent ?
- L'alimentation du patient est-elle équilibrée ?
- Y a-t-il eu récemment un évènement perturbateur dans le quotidien du patient ? (Décès, maladie,...)

TRAITEMENT ET PREVENTION

1) Prévention

- Instauration d'une alimentation équilibrée riche en fruits et légumes frais permettant de couvrir les apports quotidiens nécessaires selon les recommandations (110 mg/j chez l'adulte)

2) Traitement

- Supplémentation en vitamine C (300 mg à 1 g quotidiennement)
- Disparition rapide des symptômes objective le diagnostic (48 heures pour le syndrome hémorragique, quelques semaines pour les autres symptômes)
- Guérison des lésions stomatologiques plus longue (environ 3 mois)
- Reprise d'une alimentation normale nécessaire

3) Effets indésirables et contre-indications

- Contre-indication en cas d'hypersensibilité à la vitamine C, de déficit en G6PD ou d'oxalose
- Peu d'effets indésirables, lithiases oxalo-calciques et troubles gastro-intestinaux

Figure 19 : Fiche conseil concernant le scorbut à destination du pharmacien d'officine

Références bibliographiques

1. Grmek MD. Les maladies à l'aube de la civilisation occidentale: recherches sur la réalité pathologique dans le monde grec préhistorique, archaïque, et classique. Paris: Payot; 1983. 527 p. (Médecine et sociétés).
2. Carpenter KJ. The history of scurvy and vitamin C. Cambridge: Cambridge Univ. Pr.; 2003.
3. Magiorkinis E, Beloukas A, Diamantis A. Scurvy: Past, present and future. Eur J Intern Med. 1 avr 2011;22(2):147-52.
4. l'Ancien P, Littré, Nisard. Histoire naturelle de Pline. Dubochet; 1850. 722 p.
5. Michaud J-F. Histoire des Croisades textes de Joseph-François Michaud de la première croisade en 1095 à la dernière en 1272 [Internet]. 2019 [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.templiers.net/croisades-michaud/index.php?page=invasion-mogol>
6. Riaud X. riaudscorbut [Internet]. 2019 [cité 29 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.napoleonicsociety.com/french/riaudscorbut.html>
7. Castro X de, éditeur. Le voyage de Magellan: (1519 - 1522) ; la relation d'Antonio Pigafetta & autres témoignages. Paris: Chandeigne; 2007. (Collection Magellane).
8. Leonard V, Bertrand A, Dupraz G. La vie à bord [Internet]. 2019 [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.lyc-montgrand-marseille.ac-aix-marseille.fr/capvert/laviebor.htm>
9. Aubry P. Le scorbut, une maladie des marins du XVème au XVIIIème siècle, toujours d'actualité. Médecine Trop. 2001;(6):478-80.
10. Khonsari H, Grandière-Perez L, Caumes E. Le scorbut n'a pas disparu : histoire d'une maladie réémergente. Rev Médecine Interne. 1 nov 2005;26(11):885-90.
11. Walter R. Voyage autour du monde du commodore George Anson: 1740-1744. La Rochelle: La Découverte; 2011.
12. James Lind | British physician [Internet]. Encyclopedia Britannica. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/biography/James-Lind>
13. Julien P. James Lind (1716-1794) et la foi en l'action antiscorbutique du citron : Éric Martini, « Comment Lind n'a pas découvert le traitement contre le scorbut » ; Hist. Sci Méd., 2005. Rev Hist Pharm. 2005;93(347):444-444.
14. Bown SR. Scurvy: how a surgeon, a mariner, and a gentleman solved the greatest medical mystery of the age of sail [Internet]. 2005 [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: <http://rbdigital.oneclickdigital.com>
15. Higgins PM. The Scurvy Scandal at Millbank Penitentiary: A Reassessment. Med Hist. 1 oct 2006;50(4):513-34.
16. Ritchie C. Contributions to the Pathology and Treatment of the Scorbutus, Which Is at Present Prevalent in Various Parts of Scotland. Mon J Med Sci. juill 1847;2(13):38-49.
17. Rajakumar K. Infantile Scurvy: A Historical Perspective. Pediatrics. 1 oct 2001;108(4):e76-e76.

18. Lorenz AJ. Scurvy in the Gold Rush. *J Hist Med Allied Sci.* 1 oct 1957;XII(10):473-510.
19. Trotter T. Observations on the Scurvy: With a Review of the Theories Lately Advanced on that Disease ; and the Opinions of Dr Milman Refuted from Practice. Charles Elliott and G.G.J. and J. Robinson, London; 1786. 114 p.
20. Holst A, Frölich T. Experimental Studies Relating To Ship-Beri-Beri and Scurvy. *Nutr Rev.* 27 avr 2009;32(9):273-5.
21. Funk Casmir null. The journal of State Medicine. Volume XX: 341-368, 1912. The etiology of the deficiency diseases, Beri-beri, polyneuritis in birds, epidemic dropsy, scurvy, experimental scurvy in animals, infantile scurvy, ship beri-beri, pellagra. *Nutr Rev.* juin 1975;33(6):176-7.
22. Gowland Hopkins F. Feeding Experiments Illustrating The Importance of Accessory Factors in Normal Diets. *Nutr Rev.* 27 avr 2009;31(1):20-1.
23. McCollum EV, Kennedy C. The Dietary Factors Operating in the Production of Polyneuritis. *J Biol Chem.* 4 janv 1916;24(4):491-502.
24. Harden A, Zilva SS. The Antiscorbutic Factor in Lemon Juice. *Biochem J.* 1918;12(3):259-69.
25. Drummond JC. The Nomenclature of The So-Called Accessory Food Factors (Vitamins). *Nutr Rev.* 27 avr 2009;32(7):209-209.
26. Svirbely JL, Szent-Györgyi A. Hexuronic Acid as the Antiscorbutic Factor. *Nature.* mai 1932;129(3262):690-690.
27. Szent-Györgyi A. Observations on the function of peroxidase systems and the chemistry of the adrenal cortex. *Biochem J.* 1928;22(6):1387-409.
28. King CG, Waugh WA. The Chemical Nature of Vitamin C. *Science.* 1 avr 1932;75(1944):357-8.
29. Herbert RW, Hirst EL, Percival EGV, Reynolds RJW, Smith F. 299. The constitution of ascorbic acid. *J Chem Soc Resumed.* 1 janv 1933;(0):1270-90.
30. Haworth WN, Hirst EL. The Primary Product of the Synthesis of Ascorbic Acid and its Analogues. Observations complementary to the preceding paper. *Helv Chim Acta.* 1934;17(1):520-3.
31. Tap J. Julien Tap etudes en genetique et biotechnologie [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <http://julientap.free.fr/php/index.php?page=travaux&travaux=projets>
32. Schlienger J-L. Le scorbut : d'hier à aujourd'hui. *Médecine Mal Métaboliques* [Internet]. 22 janv 2020 [cité 28 janv 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1957255719000038>
33. Littré - scorbut - définition, citations, étymologie [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.littre.org/definition/scorbut>
34. Piette E, Reychler H. *Traité de pathologies buccale et maxillo-faciale.* Bruxelles: De Boeck Université; 1991.

35. Johnston CS, Thompson LL. Vitamin C Status of an Outpatient Population. *J Am Coll Nutr.* 1 août 1998;17(4):366-70.
36. Fain O, Pariés J, Jacquart B, Le Moël G, Kettaneh A, Stirnemann J, et al. Hypovitaminosis C in hospitalized patients. *Eur J Intern Med.* 1 nov 2003;14(7):419-25.
37. Connelly TJ, Becker A, McDonald JW. Bachelor Scurvy. *Int J Dermatol.* 1982;21(4):209-10.
38. Reddy AV, Chan K, Jones JI, Vassallo M, Auger M. Spontaneous bruising in an elderly woman. *Postgrad Med J.* mai 1998;74(871):273-5.
39. Malmauret L, Leblanc Jc, Cuvelier I, Verger P. Dietary intakes and vitamin status of a sample of homeless people in Paris. *Eur J Clin Nutr.* avr 2002;56(4):313-20.
40. Mehta CL, Cripps D, Bridges AJ. Systemic pseudovasculities from scurvy in anorexia nervosa. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):532-3.
41. Fain O, Mathieu E, Thomas M. Scurvy in patients with cancer. *BMJ.* 30 mai 1998;316(7145):1661-2.
42. Kallner AB, Hartmann D, Hornig DH. On the requirements of ascorbic acid in man: steady-state turnover and body pool in smokers. *Am J Clin Nutr.* 1 juill 1981;34(7):1347-55.
43. Frances P, Perez G, Oguik M, Metcalfe N, Zafra J. Scurvy and poor life conditions. A disease not necessarily related to extreme poverty. *Médecine.* 1 oct 2016;12(8):349-54.
44. Vasseur E, Delaunay J, Meyniel D, Cocheton JJ. [Scurvy after a residue-free diet in Crohn disease]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 22 févr 1997;26(5):214.
45. Berger ML, Siegel DM, Lee EL. Scurvy as an initial manifestation of Whipple's disease. *Ann Intern Med.* juill 1984;101(1):58-9.
46. Fain O. Carences en vitamine C. *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2004;25(12):872-80.
47. Hodges RE, Hood J, Canham JE, Sauberlich HE, Baker EM. Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man | *The American Journal of Clinical Nutrition* | Oxford Academic [Internet]. [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ajcn/article/24/4/432/4818799>
48. Leung FW, Guze PA. Adult scurvy. *Ann Emerg Med.* 1 déc 1981;10(12):652-5.
49. Gabay C, Voskuyl AE, Cadiot G, Mignon M, Kahn MF. A case of scurvy presenting with cutaneous and articular signs. *Clin Rheumatol.* juin 1993;12(2):278-80.
50. Velandia B, Centor RM, McConnell V, Shah M. Scurvy Is Still Present in Developed Countries. *J Gen Intern Med.* août 2008;23(8):1281-4.
51. Brandy-García AM, Cabezas-Rodríguez I, Caravia-Durán D, Caminal-Montero L. Hemarthrosis and Scurvy. *Reumatol Clínica Engl Ed.* 1 nov 2017;13(6):364-5.
52. Beaulieu P, Lonjon I, Molinie V, Pradalier A, Soule J. Purpura isolé unilatéral révélant un scorbut. *Rev Médecine Interne.* 1 janv 1994;15(Supplement 1):134s-134s.

53. Léger D. Scurvy Reemergence of nutritional deficiencies. *Can Fam Physician*. oct 2008;54(10):1403-6.
54. Apfelbaum M, Romon M, Dubus M. Diététique et nutrition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012.
55. Fain O. Manifestations rhumatologiques du scorbut. *Rev Rhum*. 1 mars 2005;72(3):201-6.
56. Roudil P, Jaffelin C, Gay C, Mory O, Stephan J-L. Scorbut chez l'enfant : deux cas. *Ann Dermatol Vénérologie*. 1 nov 2015;142(11):675-9.
57. Hodges RE, Baker EM, Hood J, Sauberlich HE, March SC. Experimental Scurvy in Man. *Am J Clin Nutr*. 1 mai 1969;22(5):535-48.
58. Japatti SR, Bhatsange A, Reddy M, Chidambar YS, Patil S, Vhanmane P. Scurvy-scorbutic siderosis of gingiva: A diagnostic challenge - A rare case report. *Dent Res J*. 2013;10(3):394-400.
59. Pimentel L. Scurvy: historical review and current diagnostic approach. *Am J Emerg Med*. 1 juill 2003;21(4):328-32.
60. DeSantis J. Scurvy and Psychiatric Symptoms - DeSantis - 1993 - Perspectives in Psychiatric Care - Wiley Online Library [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.unilim.fr/doi/10.1111/j.1744-6163.1993.tb00397.x>
61. Vitoria I, López B, Gómez J, Torres C, Guasp M, Calvo I, et al. Improper Use of a Plant-Based Vitamin C–Deficient Beverage Causes Scurvy in an Infant. *Pediatrics* [Internet]. 1 févr 2016 [cité 20 juill 2020];137(2). Disponible sur: <https://pediatrics.aappublications.org/content/137/2/e20152781>
62. Ledemazel J, Barbier C, Lasfargue M, Faisant A, Hullo E, Michard-Lenoir A-P. Cas de Scorbut chez un enfant âgé de trois ans et demi. *J Pédiatrie Puériculture*. 1 mai 2015;28(2):85-7.
63. Ratanachu-Ek S, Sukswai P, Jeerathanyasakun Y, Wongtapradit L. Scurvy in pediatric patients: a review of 28 cases. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. août 2003;86 Suppl 3:S734-740.
64. Pateron D, Benkel J, Tchanjou LE, Blaise M, Pourriat JL. Carence en vitamine C: cause rare d'anémie grave mal tolérée. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 janv 1993;12(6):598-600.
65. Gaci R. Le scorbut, une cause d'anémie toujours d'actualité. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2014;35:A86.
66. Hirschmann JV, Raugi GJ. Adult scurvy. *J Am Acad Dermatol*. 1 déc 1999;41(6):895-910.
67. Johnson GJ, Holloway DE, Hutton SW, Duane WC. Platelet function in scurvy and experimental human vitamin C deficiency. *Thromb Res*. 1 oct 1981;24(1):85-93.
68. Wilson PatriciaA, Mcnicol GP, Douglas AS. Platelet abnormality in human scurvy. *The Lancet*. 6 mai 1967;289(7497):975-8.
69. Chepda T, Perier C, Chamson A, Frey J. Effets pro- et antioxydants de l'ascorbate. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 juin 1999;13(2):115-20.

70. Haute Autorité de Santé. Dosage de la vitamine C dans le sang [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2823990/fr/dosage-de-la-vitamine-c-dans-le-sang
71. Latham MC aut (FrPBN)12851575. La nutrition dans les pays en développement [Internet]. Rome : FAO; 2001 [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: http://archive.org/details/bub_gb_Nv2WSGDKQwEC_2
72. Rees DC, Kelsey H, Richards JD. Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *BMJ*. 27 mars 1993;306(6881):841-2.
73. Dictionnaire VIDAL. Substances Acide ascorbique - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/substance/details/26/acide_ascorbique.html
74. Schwartz E. Vitamine C [Internet]. SCC Québec. 2017 [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.scc-quebec.org/vitamine-c-par-estelle-schwartz/>
75. PubChem. Ascorbic acid [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54670067>
76. ANSES. Vitamine C ou acide ascorbique | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-c-ou-acide-ascorbique>
77. Fain O. Carence en vitamine C et scorbut. *Mise Au Point*. 2013;19:10.
78. ANSES. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. 2020 [cité 24 févr 2021]. Disponible sur: <https://ciqual.anses.fr/>
79. Daud ZAM, Ismail A, Sarmadi B. Ascorbic Acid: Physiology and Health Effects. In: Caballero B, Finglas PM, Toldrá F, éditeurs. *Encyclopedia of Food and Health* [Internet]. Oxford: Academic Press; 2016 [cité 22 avr 2020]. p. 266-74. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123849472000453>
80. Guillaud J-C. Vitamines hydrosolubles (II). Vitamines B9, B12 et C. *EMC - Endocrinol - Nutr*. janv 2013;10(1):1-18.
81. Tsukaguchi H, Tokui T, Mackenzie B, Berger UV, Chen X-Z, Wang Y, et al. A family of mammalian Na⁺-dependent L-ascorbic acid transporters. *Nature*. mai 1999;399(6731):70-5.
82. Padayatty SJ, Levine M. New insights into the physiology and pharmacology of vitamin C. *CMAJ Can Med Assoc J*. 6 févr 2001;164(3):353-5.
83. Rivas CI, Zúñiga FA, Salas-Burgos A, Mardones L, Ormazabal V, Vera JC. Vitamin C transporters. *J Physiol Biochem*. déc 2008;64(4):357-75.
84. 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*. févr 2002;87(2):97-100.
85. Savini I, Catani MV, Arnone R, Rossi A, Frega G, Del Principe D, et al. Translational control of the ascorbic acid transporter SVCT2 in human platelets. *Free Radic Biol Med*. 1 mars 2007;42(5):608-16.

86. Rumsey SC, Kwon O, Xu GW, Burant CF, Simpson I, Levine M. Glucose Transporter Isoforms GLUT1 and GLUT3 Transport Dehydroascorbic Acid. *J Biol Chem*. 25 juill 1997;272(30):18982-9.
87. Rumsey SC, Daruwala R, Al-Hasani H, Zarnowski MJ, Simpson IA, Levine MA. Dehydroascorbic acid Transport by GLUT4 in *Xenopus* Oocytes and Isolated Rat Adipocytes. *J Biol Chem* [Internet]. 20 juin 2000 [cité 22 avr 2020]; Disponible sur: <http://www.jbc.org/content/early/2000/06/20/jbc.M000988200>
88. Vaubourdolle M, Porquet D. *Biochimie, hématologie*. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer; 2013.
89. Malo C, Wilson JX. Glucose Modulates Vitamin C Transport in Adult Human Small Intestinal Brush Border Membrane Vesicles. *J Nutr*. 1 janv 2000;130(1):63-9.
90. Vellas B, Vanderjagt DJ, Albarede J-L, Garry PJ. Besoins alimentaires des personnes âgées en vitamine C. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 janv 1990;4(3):181-3.
91. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, et al. Vitamin C Pharmacokinetics: Implications for Oral and Intravenous Use. *Ann Intern Med*. 6 avr 2004;140(7):533.
92. Leung PY, Miyashita K, Young M, Tsao CS. Cytotoxic effect of ascorbate and its derivatives on cultured malignant and nonmalignant cell lines. *Anticancer Res*. avr 1993;13(2):475-80.
93. Clément M-V, Ramalingam J, Long LH, Halliwell B. The In Vitro Cytotoxicity of Ascorbate Depends on the Culture Medium Used to Perform the Assay and Involves Hydrogen Peroxide. *Antioxid Redox Signal*. févr 2001;3(1):157-63.
94. Carr A, Frei B. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? *FASEB J*. 1999;13(9):1007-24.
95. Ashor AW, Lara J, Mathers JC, Siervo M. Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 1 juill 2014;235(1):9-20.
96. Niki E, Noguchi N, Tsuchihashi H, Gotoh N. Interaction among vitamin C, vitamin E, and beta-carotene. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(6 Suppl):1322S-1326S.
97. Bruno RS, Leonard SW, Atkinson J, Montine TJ, Ramakrishnan R, Bray TM, et al. Faster plasma vitamin E disappearance in smokers is normalized by vitamin C supplementation. *Free Radic Biol Med*. 15 févr 2006;40(4):689-97.
98. Combs GF. Chapter 9 - Vitamin C. In: Combs GF, éditeur. *The Vitamins (Fourth Edition)* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2012 [cité 3 août 2020]. p. 233-59. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123819802000098>
99. Müller-Esterl W. *Biochimie et biologie moléculaire: cours*. Paris: Dunod; 2007.
100. Myllyharju J, Kivirikko KI. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *Trends Genet*. 1 janv 2004;20(1):33-43.

101. Vigier S. Matrices fibrillaires denses de collagène : Matériaux pour la réparation osseuse et l'étude d'ostéoblastes en trois dimensions. Université Pierre et Marie Curie; 2008.
102. May JM, Harrison FE. Role of Vitamin C in the Function of the Vascular Endothelium. *Antioxid Redox Signal*. 10 déc 2013;19(17):2068-83.
103. Villacorta L, Azzi A, Zingg J-M. Regulatory role of vitamins E and C on extracellular matrix components of the vascular system. *Mol Aspects Med*. 1 oct 2007;28(5):507-37.
104. Rethore S, Leblond P, Thebaud E, Sonna M, Legrand C, Rocourt N, et al. Présentation inhabituelle d'un scorbut faisant craindre un neuroblastome. *Arch Pédiatrie*. 1 janv 2011;18(1):37-40.
105. Englard S, Seifter S. The Biochemical Functions of Ascorbic Acid. *Annu Rev Nutr*. 1 juill 1986;6(1):365-406.
106. Patak P, Willenberg HS, Bornstein SR. Vitamin C is an important cofactor for both adrenal cortex and adrenal medulla. *Endocr Res*. nov 2004;30(4):871-5.
107. Bach A. Biosynthèse de la carnitine chez les mammifères. *Reprod Nutr Dév*. 1982;22(4):583-96.
108. Hervé JC, Barrière J. Le phénotype phénylcétonurique [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <http://accs.ens-lyon.fr/biotic/gpe/dossiers/phenylcetonurie/html/metabolisme.htm>
109. Bergeron A, Jorquera R, Tanguay RM. La tyrosinémie héréditaire : une maladie du stress du réticulum endoplasmique ? *MS Médecine Sci* ISSN Pap 0767-0974 ISSN Numér 1958-5381 2003 Vol 19 N° 10 P 976-980 [Internet]. oct 2003 [cité 3 août 2020]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/4611>
110. Huisman THJ, Jonxis JHP. Some Investigations on the Metabolism of Phenylalanine and Tyrosine in Children with Vitamin C Deficiency. *Arch Dis Child*. avr 1957;32(162):77-81.
111. Ouafik L, Giraud P, Salers P, Oliver C. La peptidylglycine α -amidating monooxygenase (PAM), une enzyme bifonctionnelle catalysant l' α -amidation de peptides. *MS Médecine Sci Rev Pap* ISSN 0767-0974 1991 Vol 7 N° 9 P927-935 [Internet]. 1991 [cité 3 août 2020]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/4481>
112. Björkhem I, Kallner A. Hepatic 7 α -hydroxylation of cholesterol in ascorbate-deficient and ascorbate-supplemented guinea pigs. *J Lipid Res*. 7 janv 1976;17(4):360-5.
113. Horio F, Matsushita N, Yoshida A. Nutritional Significance of Ascorbic Acid for the Metabolism of Xenobiotics and Cholesterol in ODS-and Conventional Rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1992;38(Special):165-8.
114. Collège des enseignants d'endocrinologie diabète et maladies métaboliques (France), Raverot G. *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*. Elsevier Masson; 2019.
115. Clashdot. Métabolisme du fer [Internet]. 2014 [cité 9 mars 2021]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:M%C3%A9tabolisme_du_fer.jpg

116. Lane DJR, Bae D-H, Merlot AM, Sahni S, Richardson DR. Duodenal Cytochrome b (DCYTB) in Iron Metabolism: An Update on Function and Regulation. *Nutrients*. 31 mars 2015;7(4):2274-96.
117. Bendich A, Cohen M. Ascorbic acid safety: analysis of factors affecting iron absorption. *Toxicol Lett*. 1 avr 1990;51(2):189-201.
118. Lipschitz DA, Bothwell TH, Seftel HC, Wapnick AA, Charlton RW. The Role of Ascorbic Acid in the Metabolism of Storage Iron. *Br J Haematol*. 1971;20(2):155-63.
119. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients* [Internet]. 3 nov 2017 [cité 7 mai 2021];9(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5707683/>
120. Gershoff SN. Vitamin C (Ascorbic Acid): New Roles, New Requirements? *Nutr Rev*. 1 nov 1993;51(11):313-26.
121. Ganguly R, Durieux MF, Waldman RH. Macrophage function in vitamin C-deficient guinea pigs. *Am J Clin Nutr*. juill 1976;29(7):762-5.
122. Johnston CS, Huang S. Effect of Ascorbic Acid Nutriture on Blood Histamine and Neutrophil Chemotaxis in Guinea Pigs. *J Nutr*. 1 janv 1991;121(1):126-30.
123. Bozonet SM, Carr AC, Pullar JM, Vissers MCM. Enhanced Human Neutrophil Vitamin C Status, Chemotaxis and Oxidant Generation Following Dietary Supplementation with Vitamin C-Rich SunGold Kiwifruit. *Nutrients*. avr 2015;7(4):2574-88.
124. De la Fuente M, Sánchez C, Vallejo C, Díaz-Del Cerro E, Arnalich F, Hernanz Á. Vitamin C and vitamin C plus E improve the immune function in the elderly. *Exp Gerontol*. 1 déc 2020;142:111118.
125. Kim Y, Kim H, Bae S, Choi J, Lim SY, Lee N, et al. Vitamin C Is an Essential Factor on the Anti-viral Immune Responses through the Production of Interferon- α/β at the Initial Stage of Influenza A Virus (H3N2) Infection. *Immune Netw*. avr 2013;13(2):70-4.
126. Uchio R, Hirose Y, Murosaki S, Yamamoto Y, Ishigami A. High dietary intake of vitamin C suppresses age-related thymic atrophy and contributes to the maintenance of immune cells in vitamin C-deficient senescence marker protein-30 knockout mice. *Br J Nutr*. févr 2015;113(4):603-9.
127. Xu H-J, Jiang W-D, Feng L, Liu Y, Wu P, Jiang J, et al. Dietary vitamin C deficiency depressed the gill physical barriers and immune barriers referring to Nrf2, apoptosis, MLCK, NF- κ B and TOR signaling in grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) under infection of *Flavobacterium columnare*. *Fish Shellfish Immunol*. 1 nov 2016;58:177-92.
128. Thomsen C. Définition de « Carence » [Internet]. *Dictionnaire médical*. [cité 19 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/046-carence>
129. Allepaerts S, De Flines J, Paquot N. La nutrition de la personne âgée. *Rev Médicale Liège* [Internet]. 2014 [cité 12 oct 2020];69(5-6). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/174450>
130. Hercberg S, Preziosi P, Galan P, Devanlay M, Keller H, Bourgeois C, et al. Vitamin status of a healthy French population: dietary intakes and biochemical markers. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Vitam- Ernährungsforschung J Int Vitaminol Nutr*. 1994;64(3):220-32.

131. Wresinski J. Grande pauvreté et précarité économique et sociale. *Journal officiel de la République Française*. 1987;6.
132. Oguike M, Frances P, Konaté A, Chanques G, Jaber S, Guillot B. Épidémiologie du scorbut dans une population précaire. *Ann Dermatol Vénérologie*. 1 déc 2016;143(12, Supplement):S148-9.
133. Desenclos JC, Berry AM, Padt R, Farah B, Segala C, Nabil AM. Epidemiological patterns of scurvy among Ethiopian refugees. *Bull World Health Organ*. 1989;67(3):309-16.
134. Cheung E, Mutahar R, Assefa F, Ververs M-T, Nasiri SM, Borrel A, et al. An Epidemic of Scurvy in Afghanistan: Assessment and Response. *Food Nutr Bull*. 1 janv 2003;24(3):247-55.
135. Ahmad K. Scurvy outbreak in Afghanistan prompts food aid concerns. *Lancet Lond Engl*. 23 mars 2002;359(9311):1044.
136. OMS | Syndrome de dépendance [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/
137. Schectman G. Estimating ascorbic acid requirements for cigarette smokers. *Ann N Y Acad Sci*. 28 mai 1993;686:335-45; discussion 345-346.
138. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C. *EFSA J* [Internet]. nov 2013 [cité 8 mai 2021];11(11). Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2013.3418>
139. Faizallah R, Morris AI, Krasner N, Walker RJ. Alcohol enhances vitamin C excretion in the urine. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. 1986;21(1):81-4.
140. Ong J, Randhawa R. Scurvy in an alcoholic patient treated with intravenous vitamins. *BMJ Case Rep* [Internet]. 11 avr 2014 [cité 20 oct 2020];2014. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987238/>
141. Lux-Battistelli C, Battistelli D. Alcohol Withdrawal: Possible Risk of Latent Scurvy Appearing as Tiredness: A STROBE-Compliant Study. *J Clin Med Res*. janv 2019;11(1):26-34.
142. Cunningham JJ, Ellis SL, McVeigh KL, Levine RE, Calles-Escandon J. Reduced mononuclear leukocyte ascorbic acid content in adults with insulin-dependent diabetes mellitus consuming adequate dietary vitamin C. *Metabolism*. févr 1991;40(2):146-9.
143. Johnston CS, Beezhold BL, Mostow B, Swan PD. Plasma Vitamin C Is Inversely Related to Body Mass Index and Waist Circumference but Not to Plasma Adiponectin in Nonsmoking Adults. *J Nutr*. 1 juill 2007;137(7):1757-62.
144. Tu H, Li H, Wang Y, Niyyati M, Wang Y, Leshin J, et al. Low Red Blood Cell Vitamin C Concentrations Induce Red Blood Cell Fragility: A Link to Diabetes Via Glucose, Glucose Transporters, and Dehydroascorbic Acid. *EBioMedicine*. 3 oct 2015;2(11):1735-50.
145. Haute Autorité de Santé. Évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte - Rapport d'évaluation [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1064297/fr/evaluation-du-debit-de-filtration-glomerulaire-

et-du-dosage-de-la-creatininemie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chronique-chez-l-adulte-rapport-d-evaluation

146. El Khoury R, Warren M, Ali S, Pirkle Jr JL. An Unexpected Case of Scurvy in a Peritoneal Dialysis Patient. *Case Rep Nephrol Dial.* 1 déc 2017;7(3):172-7.
147. Singer R, Rhodes HC, Chin G, Kulkarni H, Ferrari P. High prevalence of ascorbate deficiency in an Australian peritoneal dialysis population. *Nephrology.* 2008;13(1):17-22.
148. Vaubourdolle M, Porquet D. *Infectiologie.* Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer; 2013.
149. Maltos AL, Silva LL da, Bernardes Junior AG, Portari GV, Cunha DF da. Scurvy in a patient with AIDS: case report. *Rev Soc Bras Med Trop.* févr 2011;44(1):122-3.
150. Barrera R. Nutritional Support in Cancer Patients. *J Parenter Enter Nutr.* 2002;26(5S):S63-71.
151. Abdesselem H, Mahjoub F, Hamdi S, Ksira I, Jamoussi H. Apports en micronutriments chez des patients obèses. *Diabetes Metab.* 1 mars 2015;41:A103.
152. Ma NS, Thompson C, Weston S. Brief Report: Scurvy as a Manifestation of Food Selectivity in Children with Autism. *J Autism Dev Disord.* avr 2016;46(4):1464-70.
153. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - régime alimentaire [Internet]. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/regime_alimentaire/15803
154. Venkataraman V, Olson KR. Irritable bowel syndrome leading to scurvy from a severely restricted diet. *Proc Bayl Univ Med Cent.* 33(4):627-9.
155. Sykes AJ, Britton H, Ballantyne J, Cheng H. Scurvy secondary to dietary restrictions for renal calculi. *Intern Med J.* 2020;50(7):886-8.
156. Chaulet S, Riquin É, Avarello G, Malka J, Duverger P. Troubles des conduites alimentaires chez l'adolescent. *J Pédiatrie Puériculture.* 1 juin 2018;31(3):113-45.
157. Haute Autorité de Santé. Anorexie mentale : prise en charge [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_985715/fr/anorexie-mentale-prise-en-charge
158. André R, Gabrielli A, Laffitte E, Kherad O. Scorbut atypique associé à une anorexie mentale. *Ann Dermatol Vénérologie.* 1 févr 2017;144(2):125-9.
159. ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1582741816>
160. Ung Y, Tétreault S, Briffault X, Morgiève M. Exploration de l'équilibre de vie des personnes présentant des Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC). *Rev Francoph Rech En Ergothérapie.* 5 oct 2018;4(2):81-96.
161. Vieira AAO, Minicucci MF, Gaiolla RD, Okoshi MP, Duarte DR, Matsubara LS, et al. Scurvy induced by obsessive-compulsive disorder. *BMJ Case Rep [Internet].* 20 mars 2009 [cité 1 mars 2021];2009. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3029355/>

162. Ogier-Denis E. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici>
163. Schneider S. Nutrition et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : recommandations ESPEN [Internet]. FMC-HGE. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/nutrition-et-mici-reco-espen-fer-vit-d/>
164. Hébuterne X, Al-Jaouni R. Conséquences nutritionnelles des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 mars 2005;12(2):123-34.
165. Linaker BD. Scurvy and vitamin C deficiency in Crohn's disease. *Postgrad Med J.* janv 1979;55(639):26-9.
166. Popovich D, McAlhany A, Adewumi AO, Barnes MM. Scurvy: Forgotten But Definitely Not Gone. *J Pediatr Health Care.* 1 nov 2009;23(6):405-15.
167. Arrêté du 11 avril 2008 relatif aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite et modifiant l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales - Légifrance [Internet]. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000018685743/>
168. ANSES. Avis et Rapports de l'Anses relatifs à l'Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapports-de-lanses-relatifs-%C3%A0-lactualisation-des-rep%C3%A8res-du-pnns-%C3%A9laboration-des>
169. Serge H. NUTRITION Les bases de la politique nutritionnelle de santé publique en France : le constat et les recommandations du HCSP. *Ol Corps Gras Lipides.* 1 janv 2001;8(1):7-12.
170. Ministère des Solidarités et de la Santé. Programme national nutrition santé (PNNS) - Professionnels [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 24 mars 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/le-programme-national-nutrition-sante/article/programme-national-nutrition-sante-pnns-professionnels>
171. Vital Durand D, Le Jeune C, Dorosz P. Guide pratique des médicaments, 2020. Maloine; 2019.

Annexes

Annexe 1. Manifestations cliniques et biologiques du scorbut (46).....	94
Annexe 2. Récapitulatif des références nutritionnelles pour les hommes adultes (168)	95
Annexe 3. Récapitulatif des besoins nutritionnels pour les femmes adultes (168).....	97

Annexe 1. Manifestations cliniques et biologiques du scorbut (46)

Manifestations cliniques et biologiques du scorbut

Signes généraux

Asthénie
Anorexie

Manifestations ostéoarticulaires

Arthralgies
Myalgies
Hémarthroses

Chez l'enfant, douleurs osseuses (hémorragies sous-périostées), manchon périostéodiaphysaire, élargissement de l'extrémité antérieure des côtes sur les radiographies

Syndrome hémorragique

Purpura
Ecchymoses
Hématomes
Hémarthroses
Hémorragies des gaines des nerfs
Hémorragies cérébrales, gynécologiques

Manifestations stomatologiques

Gingivite hypertrophique et hémorragique (absente en cas d'édentation)
Parodontolyse
Chute des dents

Manifestations cutanées

Hyperkératose folliculaire
Ichtyose pigmentée
Œdèmes des membres inférieurs
Atteintes des phanères : « cheveux en tire-bouchon », alopecie

Autres

Syndrome sec
Hypertrophie parotidienne
Troubles psychiatriques : dépression
Déficit de l'immunité cellulaire et trouble de la phagocytose
Convulsions
Atteintes cardiaques :

- Modification du segment ST et des ondes T
- Morts subites

Signes biologiques

Anémie
Leucopénie
Hypocholestérolémie
Hypoalbuminémie
Ascorbémie inférieure à 2 mg/L ; baisse de l'ascorbémie leucocytaire

Annexe 2. Récapitulatif des références nutritionnelles pour les hommes adultes (168)

Nutriment	BNM	RNP	AS	Observations	Source	LSS ¹¹
Vitamine A (µg ER/j)	570	750			Efsa, 2015	3000
Vitamine B1 (mg/j)			0,14 mg/MJ/ j Soit 1,5 mg/j	Apport satisfaisant issu de données d'apports associées à des marqueurs métaboliques	Afssa, 2001	ND
Vitamine B2 (mg/j)			0,17 mg/MJ/j Soit 1,8 mg/j	Apport satisfaisant issu de données d'apports associées à des marqueurs métaboliques	Afssa, 2001	ND
Vitamine B3 (mg/j)	1,3 mg EN/MJ/j Soit 14,4 mg/j	1,6 mg EN/MJ/j Soit 17,4 mg/j			Efsa, 2014	10 (a. nicotinique) 900 (nicotinamide)
Vitamine B5 (mg/j)			5,8	Apport satisfaisant égal à la moyenne de consommation de la population française INCA2	Efsa, 2014 Adapté à la population française	ND
Vitamine B6 (mg/j)			1,8	Apport satisfaisant issu de données d'apports associées à un marqueur métabolique	Afssa, 2001	25
Vitamine B9 (µg EFA/j)	250	330			Efsa, 2014	1000 (a. folique)
Vitamine B12 (µg/j)			4	Apport satisfaisant issu de données d'apports associées à un marqueur métabolique	Efsa, 2015	ND
Vitamine C (mg/j)	90	110			Efsa, 2013	ND
Vitamine D (µg/j)	10	15			IOM, 2011	50
Vitamine E (mg/j)			10,5	Apport satisfaisant égal à la moyenne de consommation de la population française INCA2	Efsa, 2015 Adapté à la population française	300
Calcium (mg/j)	860 750	1000 950		Avant 25 ans A partir de 25 ans	Efsa, 2015	2500
Cuivre (mg/j)	1	1,3			Afssa, 2001 adapté sur la base d'études récentes	5
Fer (mg/j)	6	11			Efsa, 2015	ND

¹¹ Les LSS sont issues de l'avis de l'Efsa de 2006 et 2012 (pour la vitamine D et le calcium) et actualisées dans les avis de l'agence européenne sur chaque vitamine et minéral depuis 2013.

Nutriment	BNM	RNP	AS	Observations	Source	LSS ¹¹
Iode (µg/j)			150	Apport satisfaisant issu de données d'apports associées à un marqueur métabolique	Efsa, 2014	600
Magnésium (mg/j)			420	Apport satisfaisant issu de données d'apports associées à des données épidémiologiques	Afssa, 2001 adapté sur la base d'études récentes	ND
Manganèse (mg/j)			2,8	Apport satisfaisant égal à la moyenne de consommation de la population française INCA2	Efsa, 2013 adapté à la population française	ND
Phosphore (mg/j)			700	Apport satisfaisant basé sur un rapport équimolaire Ca/P	Efsa, 2014	ND
Potassium (mg/j)				A déterminer sur la base d'un rapport équimolaire Na/K	OMS, 2012	ND
Sélénium (µg/j)			70	Apport satisfaisant issu de données d'apports associées à un marqueur métabolique	Efsa, 2014	300
Sodium (mg/j)	-	-		Données disponibles non consensuelles	-	ND
Zinc (mg/j)	7,5 9,3 11	9,4 11,7 14		apport en phytates : 300 mg/j apport en phytates : 600 mg/j apport en phytates : 900 mg/j	Efsa, 2014	25

ND : non défini, les données disponibles n'ont pas permis de fixer un seuil au-delà duquel une toxicité a été mise en évidence.

EFA : équivalent folate alimentaire

NE : équivalent niacine

Annexe 3. Récapitulatif des besoins nutritionnels pour les femmes adultes (168)

Nutriment	BNM	RNP	AS	Observations	Source	LSS ¹²
Vitamine A (µg ER/j)	490	650			Efsa, 2015	3000
Vitamine B1 (mg/j)			0,14 mg/MJ/j Soit 1,2 mg/j	Apport satisfaisant issu de données d'apports associées à des marqueurs métaboliques	Afssa, 2001	ND
Vitamine B2 (mg/j)			0,17 mg/MJ/j Soit 1,5 mg/j	Apport satisfaisant issu de données d'apports associées à des marqueurs métaboliques	Afssa, 2001	ND
Vitamine B3 (mg/j)	1,3 mg EN/MJ/j Soit 11,4 mg/j	1,6 mg EN/MJ/j Soit 14 mg/j			Efsa, 2014	10 (a. nicotinique) 900 (nicotinamide)
Vitamine B5 (mg/j)			4,7	Apport satisfaisant égal à la moyenne de consommation de la population française INCA2	Efsa, 2014 Adapté à la population française	ND
Vitamine B6 (mg/j)			1,5	Apport satisfaisant issu de données d'apports associées à un marqueur métabolique	Afssa, 2001	25
Vitamine B9 (EFA µg/j)	250	330 ¹³			Efsa, 2014	1000 (a. folique)
Vitamine B12 (µg/j)			4	Apport satisfaisant issu de données d'apports associées à un marqueur métabolique	Efsa, 2015	ND
Vitamine C (mg/j)	90	110			Efsa, 2013	ND
Vitamine D (µg/j)	10	15			IOM, 2011	50
Vitamine E (mg/j)			9,9	Apport satisfaisant égal à la moyenne de consommation de la population française INCA2	Efsa, 2015 Adapté à la population française	300
Calcium (mg/j)	860 750	1000 950		Avant 25 ans A partir de 25 ans	Efsa, 2015	2500
Cuivre (mg/j)	0,8	1			Afssa, 2001 adapté sur la base d'études récentes	5
Fer (mg/j)	6	11 ou 16		selon utilisation d'une contraception hormonale	Efsa, 2015	ND

¹² Les LSS sont issues de l'avis de l'Efsa de 2006 et 2012 (pour la vitamine D et le calcium) et actualisées dans les avis de l'agence européenne sur chaque vitamine et minéral depuis 2013.

¹³ 400 EFA µg/j pour les femmes en période périoconceptionnelle

Nutriment	BNM	RNP	AS	Observations	Source	LSS ¹²
Iode (µg/j)			150	Apport satisfaisant issu de données d'apports associées à un marqueur métabolique	Efsa, 2014	600
Magnésium (mg/j)			360	Apport satisfaisant issu de données d'apports associées à des données épidémiologiques	Afssa, 2001 adapté sur la base d'études récentes	ND
Manganèse (mg/j)			2,5	Apport satisfaisant égal à la moyenne de consommation de la population française INCA2	Efsa, 2013 adapté à la population française	ND
Phosphore (mg/j)			700	Apport satisfaisant basé sur un rapport équimolaire Ca/P	Efsa, 2014	ND
Potassium (mg/j)				A déterminer sur la base d'un rapport équimolaire Na/K	OMS, 2012	ND
Sélénium (µg/j)			70	Apport satisfaisant issu de données d'apports associées à un marqueur métabolique	Efsa, 2014	300
Sodium (mg/j)	-	-		Données disponibles non consensuelles	-	ND
Zinc (mg/j)	6,2 7,6 8,9	7,5 9,3 11		apport en phytates : 300 mg/j apport en phytates : 600 mg/j apport en phytates : 900 mg/j	Efsa, 2014	25

ND : non défini, les données disponibles n'ont pas permis de fixer un seuil au-delà duquel une toxicité a été mise en évidence.

EFA : équivalent folate alimentaire

EN : équivalent niacine

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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.

Hypovitaminose C ou scorbut : persistance d'une maladie oubliée

Traditionnellement associé à l'histoire des explorations maritimes, le scorbut est une maladie ancienne souvent considérée, à tort, comme ayant disparu. Cependant la maladie existe toujours et continue de se développer aux dépens de certaines populations à risque. Même si son développement est, aujourd'hui, moins spectaculaire qu'à l'époque des grandes expéditions, cette maladie reste potentiellement grave avec des symptômes associant classiquement des manifestations hémorragiques, stomatologiques et cutanés. Le traitement de la maladie reste toutefois simple et permet d'éviter une évolution fatale de la maladie pour le patient. Le pharmacien d'officine peut être un interlocuteur de choix dans la prévention du développement de la maladie chez les patients des populations à risque en ayant connaissances des différents facteurs de risque afin de dispenser des conseils adaptés en matière d'alimentation ou de supplémentation.

Mots-clés : Vitamine C ; scorbut ; carence ; acide ascorbique ; hypovitaminose

Hypovitaminosis C or scurvy : persistence of a forgotten disease

Traditionally associated with the history of maritime exploration, scurvy is an ancient disease that is often mistakenly seems to have disappeared. However, the disease still exists and continues to develop at the expense of certain at-risk populations. Even if its development today is less spectacular than in the days of the great expeditions, this disease remains potentially serious with symptoms that classically combine haemorrhagic, stomatological and cutaneous manifestations. However, the treatment remains simple and avoids a fatal evolution for the patient. The pharmacist can be a key stakeholder in preventing the development of the disease in patients from at-risk populations by being aware of the various risk factors and providing appropriate advice on diet and supplementation.

Keywords : Vitamin C ; scurvy ; deficiency ; ascorbic acid ; hypovitaminosis

