

Où en est la question des vitamines : bref aperçu

Autor(en): **Sandoz, L.-M.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles**

Band (Jahr): **61 (1940-1941)**

Heft 253

PDF erstellt am: **27.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-272982>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Où en est la question des vitamines.**Bref aperçu**

PAR LE

Dr L.-M. SANDOZ

(Exposé présenté à la séance du 31 janvier 1940, publié avec le concours de la maison F. Hoffmann-La Roche et Cie, S. A., à Bâle.)

Etant donné la diversité et le nombre considérable des travaux qui ont vu le jour ces derniers temps au sujet des vitamines et de leurs multiples applications thérapeutiques, il nous a paru utile de condenser au cours de ce modeste travail l'essentiel de nos connaissances actuelles à ce sujet. A la suite de minutieux travaux, il a été possible non seulement de déterminer rigoureusement la nature chimique des principales vitamines connues actuellement, mais encore d'en effectuer la synthèse. Grâce à cet effort conjugué de la science pure et de l'industrie pharmaceutique, des horizons nouveaux se sont ouverts à la thérapeutique. La vitaminothérapie est devenue l'auxiliaire indispensable du médecin.

L'attention que le Corps médical porte aujourd'hui aux vitamines, infiniment petits chimiques, catalyseurs dont l'organisme ne saurait se passer, n'est pas le résultat d'un engouement aveugle et momentané, mais bien l'aboutissement logique de recherches de longue haleine, menées tant par les thérapeutes que par les expérimentateurs que préoccupent seules les questions d'ordre scientifique. Il y a quelques années, parler vitamines, c'était parler alimentation. On donnait de ces substances une définition générale fort vague, mais suffisante qui peut s'énoncer ainsi:

« Les vitamines sont des corps qui doivent être introduits par les aliments dans l'organisme animal incapable de les constituer en son sein — à quelques exceptions près — corps dont l'absence occasionne des troubles graves et caractéristiques pour chacune des vitamines actuellement connues. »

Cette définition est par trop restreinte. La science des vitamines a permis depuis longtemps de franchir ce stade

primitif en prouvant de façon péremptoire que les vitamines n'agissent pas seulement comme aliments à des doses quotidiennes dûment fixées, mais jouent un rôle cardinal en thérapeutique. En d'autres termes, c'est le passage du domaine alimentaire au domaine médical qui constitue la caractéristique de l'évolution des recherches modernes dans le monde des vitamines.

Toutefois, nous tenons à attirer l'attention de nos lecteurs sur la valeur purement momentanée de cet exposé qui n'est qu'une mise au point *actuelle*, sans plus. Les faits constatés jusqu'ici sont acquis, c'est chose entendue, mais il s'en accumule constamment de nouveaux. Nous sommes en pleine période de travaux féconds et de recherches actives qui donnent à toute cette question un dynamisme étonnant. On comprendra dès lors pourquoi nous ne pouvons cristalliser en formules immuables les données générales qui font l'objet de cet exposé.

Il paraît indiqué d'entreprendre une classification rationnelle des données afférentes à chacune des vitamines les mieux connues actuellement afin d'éviter toute confusion, quoique cette forme paraisse — sur le papier tout au moins — extrêmement sèche et aride. Nous insisterons plus spécialement sur les hypovitaminoses qui sont à l'heure actuelle bien plus répandues dans nos régions que les avitaminoses franches, formes extrêmes, qui se traduisent de la manière suivante:

- avitaminose A : xérophtalmie, kératomalacie, héméralopie (cécité crépusculaire)
- avitaminose B₁ : béribéri
- avitaminose C : scorbut
- avitaminose P.P. : pellagre
- avitaminose D : rachitisme
etc.
- avitaminose K : troubles de la coagulation sanguine
(prothrombinopénie).

Il est aisément concevable qu'avec le développement de notre civilisation, nous ne courrons pas quotidiennement le risque d'être absolument carencés en vitamines. Toutefois, il est utile de rappeler que le problème est parfois très compliqué, car les carences ne connaissent pas toujours une cause *exogène*, due à un déficit des régimes alimentaires, mais souventes fois une cause *endogène*, individuelle, par suite d'un défaut d'absorption ou d'utilisation d'ordre physiologique. Nous n'aurons garde d'omettre, cela va de soi, la variation considérable des besoins de l'organisme en vitamines, selon les états phy-

siologiques considérés (grossesse par exemple), l'effort physique fourni, les conditions pathologiques, etc.

Les états de précarences, généralement peu apparents, latents et sournois, sont extrêmement difficiles à définir et les recherches de cette dernière décennie ont mis l'accent, avec toute la netteté désirable, sur le caractère fruste de leurs manifestations. Tout un chapitre de la médecine moderne a précisément pour but de rechercher ces signes avertisseurs qui sont les avant-coureurs d'affections graves, d'autant plus que les prévitaminoses affaiblissent d'une manière générale les facultés de résistance de l'organisme. Ce n'est pas ici le lieu de parler des tests physiologiques de malnutrition et de précarence. Nous nous arrêterons spécialement à l'examen du taux de la vitamine C dans le sang et divers organes animaux, ainsi qu'à l'épreuve urinaire de saturation qui est d'une utilité pratique *incontestable*, bien qu'on la considère parfois comme empirique au regard d'autres méthodes analytiques extrêmement précises.

Vitamine A ou axérophtol.

Examinons tout d'abord la *vitamine A*, ou axérophtol, dont les provitamines sont le carotène et la cryptoxanthine. Certains faits physiologiques et expérimentaux retiendront notre attention.

Il a été prouvé qu'il existe également dans le domaine de la vitamine A des hypovitaminoses. La marge comprise entre le besoin minimum et optimum est fort étendue puisqu'elle oscille entre 72 000 et 300 000 unités, selon les données acquises jusqu'ici (v. DRIGALSKI, W., KUNZ, H., et SCHLUPMANN, K.).

Les déficiences en vitamine A se traduisent au cours de la période prémortelle par une altération du fonctionnement normal de la vision. Le symptôme le plus apparent est la nyctalopie ou héméralopie, véritable cécité nocturne, consistant dans un affaiblissement très marqué du sens de la vision dès que la lumière vient à faire défaut, à la tombée de la nuit par exemple. Puis, par ordre de gravité croissante, apparaissent la xérophtalmie et la kératomalacie, caractérisées par un état de sécheresse de la cornée avec atrophie de la conjonctive. La cornée devient opaque, la vue baisse et diminue plus ou moins complètement.

Toutefois, les lésions xérophtalmiques sont loin de constituer la seule caractéristique d'une avitaminose A. Les principaux symptômes d'une hypovitaminose A sont la kératinisation de *l'épithélium*, des voies respiratoires, de la vessie, de

l'utérus, etc., un arrêt de la croissance normale, la *dysfonction des glandes lacrymales* et salivaires, une *ovulation dérégulée*, de la *fatigue générale*, des *diarrhées*, des *dermatoses*. On diagnostique aussi de l'irritabilité nerveuse, un sommeil défectueux, une sécheresse caractérisée des cheveux et la rugosité de la peau, de la ptose des paupières, une vision malaisée, etc.

Les lésions de la peau sont parmi les premiers symptômes d'une carence en vitamine A. La sécheresse et la rugosité de la peau sont suivies de la kératose, très apparente dans les follicules pileux. Il y a ensuite extension des lésions aux épaules, à l'abdomen, à la poitrine.

La susceptibilité aux infections s'explique par le changement cellulaire qui s'effectue lors du manque de vitamine A, car un épithélium kératinisé stratifié se substitue à l'épithélium normal. La muqueuse respiratoire paraît être affectée très vite, de même que les glandes salivaires, celles du tractus gastro-intestinal, les glandes para-oculaires et le pancréas. Les expériences sur rat ont montré la présence d'un épithélium kératinisé, à la suite d'avitaminose A, dans le nez, le larynx, la trachée, la bouche, les glandes salivaires, l'uretère, l'oviducte, les vésicules séminales, les glandes lacrymales, la cornée, etc. Il se produit également un changement de l'émail des dents. Les infections qui accompagnent l'avitaminose A ont un caractère spécial, car elles résultent d'une invasion bactérienne des membranes muqueuses dont la composition cellulaire a été altérée par suite de la carence en vitamine A. Si celle-ci fait défaut, les infections deviennent quasi inévitables. Ladite carence n'affecte pas seulement les muqueuses, mais aussi *les dents*. Selon WOLBACH et HOWE, la carence se traduit par l'atteinte des tissus périodontaux tendres et se manifeste par une atrophie et une métaplasie de l'émail, les cellules de l'émail étant remplacées par un tissu épithélial stratifié squameux. Par la perte de l'émail, la dentine est exposée à la destruction et la dent acquiert une apparence crayeuse.

Il résulte de ces quelques données que l'axérophtol est bien la vitamine protectrice de l'épithélium et un facteur de croissance.

La teneur du sang en vitamine A et en ferments au cours de maladies infectieuses (tuberculose pulmonaire) est notablement diminuée ; dans les cas où l'état général est mauvais, on a décelé 0,4 à 4 unités internationales de vitamine A par 10 cm³ (J.-E. WOLF). La même conclusion a été formulée par CLAUSEN, S.-W. et Mc. COORD, A.-B., qui ont trouvé pa-

reillement que, durant les processus infectieux, la teneur en vitamine A du sang s'abaisse. B. SCARTOZZI a observé que chez des personnes saines et malades, l'administration orale quotidienne de 12 000 U. I. de vitamine A accroît la bactéricidie et le pouvoir complémentaire du sang, avec accompagnement d'un changement correspondant du tableau des protéines. Des rats soumis à un régime carencé en axérophtol ont montré une forte diminution du nombre des érythrocytes jusqu'au 8^e de la valeur normale. L'addition de vitamine A a normalisé la croissance et le nombre des érythrocytes en 2-3 semaines (H. v. EULER et M. MALMBERG). Dans un travail intitulé « The vitamine A and carotene contents of human blood serum in various dermatoses », E. SCHNEIDER et M. WIDDER précisent que le sang de 290 personnes atteintes de dermatoses contenait le 29 % et le 35,5 % de la quantité normale de carotène et de vitamine A.

Les carences en vitamine A paraissent être très répandues, dit K.-V. TOVERUD. Lors d'un examen oculaire de 300 à 400 enfants âgés de 6 à 12 ans, appartenant aux classes inférieures de la population, l'auteur diagnostiqua en novembre, mars et août que le 33, le 37 et le 62 % des enfants présentaient une adaptation normale à l'obscurité. Une grande partie des enfants qui en novembre et mars montraient une bonne adaptation avaient pris durant la mauvaise saison de l'huile de foie de morue. Il a été prouvé que la vitamine A influence dans un sens favorable l'adaptation à l'obscurité (L.-E. BOOHER et D.-E. WILLIAMS). Les rats, dont le foie contient peu d'axérophtol, ont une faible chronaxie, la cicatrisation des blessures artificielles est lente et le métabolisme basal est élevé. Par l'administration de fortes doses de vitamine A, le métabolisme est abaissé au-dessous de la valeur moyenne, (A. CHEVALLIER). Divers auteurs ont attiré l'attention sur l'influence de cette vitamine sur la vitalité et la prolongation de l'existence (H. SCHERMAN, H. L. CAMPBELL et C. S. LANFORD), ainsi que sur les perturbations qu'entraîne une carence en vitamine A dans la reproduction (BROWMAN). L'absence d'axérophtol engendre des altérations vasculaires (L. OPPER). La carence observée chez le rat paraît activer la glande thyroïde, accroître la teneur en hormone thyroïdienne de l'hypophyse, tandis que son absorption abondante, tout au contraire, inactive la thyroïde et fait diminuer la teneur en hormone thyroïdienne. SCHUTZE E. et HUNDHAUSER G. en concluent à une action antagoniste de la vitamine A sur la formation de l'hormone thyroïdienne. L'insuline provoque, chez les cobayes normaux, une diminution de la teneur en vitamine A du foie et de son

accumulation. Elle facilite la transformation du carotène en vitamine A. La perturbation du métabolisme carotène-vitamine A chez les diabétiques est certainement due à un défaut d'insuline (BAUEREISEN).

Vitamine B₁ ou aneurine.

La vitamine B₁ agirait, selon les données les plus récentes de la littérature, comme un coferment (co-carboxylase), régulateur de la dégradation des hydrates de carbone (corps cétoniques) ainsi que des processus de la respiration intracellulaire du système nerveux périphérique et central. THOMPSON et JOHNSON ont trouvé dans le sang de rats et de pigeons en état d'avitaminose, des quantités anormales de substances se combinant avec des bisulfites et qui sont certainement apparentées à l'acide pyruvique. Il semble que l'aneurine participe de façon déterminante à la décomposition de cet acide qui occasionne en s'accumulant de graves perturbations. Selon LOHMANN, on doit supposer que la vitamine B₁ phosphorylée n'est pas autre chose que le coferment de la carboxylase et aide à la synthèse des substances lipoïdiques à partir des hydrates de carbone. D'autre part, la vitamine B₁ a une influence sur les échanges aqueux au sein de notre organisme de sorte que, lorsqu'elle fait défaut, on observe des œdèmes, des exsudats séreux et une déshydratation du muscle cardiaque. Elle exerce une action protectrice gastro-intestinale. Il est intéressant de relever que l'aneurine ne donne pas lieu (tout au moins dans l'état actuel de nos connaissances) à une hypervitaminose, même si elle est administrée à hautes doses. La symptomatologie de l'hypovitaminose B₁ est très complexe. Les perturbations du métabolisme des hydrates de carbone ont des retentissements sur le système nerveux central et périphérique ainsi que sur le cœur. Des hémorragies, la disparition des granulations de Nissl, la chromatolyse et la dégénération des capsules médullaires s'ajoutent aux symptômes ci-dessus. Le trouble extra-rénal du métabolisme de l'eau devient mortel lorsqu'il atteint le cœur. Les symptômes gastro-intestinaux (atonie stomacale et intestinale, l'anorexie, l'inflammation des muqueuses) complètent le tableau clinique.

Il est intéressant de noter que l'évaluation de la vitamine antinévritique peut se faire, comme pour les autres vitamines d'ailleurs, selon des méthodes biologiques et physico-chimiques. Nous relèverons spécialement :

- a) le test de croissance du rat selon CHICK et ROSCOL;
- b) la méthode curative du pigeon, KINNESSLEY, PETERS, RAEDER.

- c) la méthode de la catatoruline de Passmore;
- d) la méthode électrocardiographique de BIRCH et HARRIS.

C'est cette dernière méthode qui est utilisée par les laboratoires d'Hoffmann-La Roche (test de bradycardie). BARGER, BERGEL et TODD ont obtenu à partir de la vitamine B₁, par oxydation à l'aide d'une solution alcaline de ferricyanure de K, une combinaison de formule C₁₂H₁₄ON₄S, jaune pâle, fortement fluorescente en lumière ultra-violette qui s'est avérée identique à la substance colorante isolée de la levure et appelée thiochrome. JANSSEN en 1936 a proposé une méthode d'oxydation de la vitamine B₁ en thiochrome comme précédemment. Il mesure l'intensité de la fluorescence à la lumière ultra-violette à l'aide du fluoromètre de Cohen. Cette méthode a été modifiée par KARRER, W. et KUBLI, V. (*Helv. Chim. Acta*, 20, 369, 1937) de telle sorte que l'emploi du fluoromètre est inutile. Les auteurs précités ont contrôlé les résultats ainsi obtenus à l'aide de la méthode de BIRCH et HARRIS, contrôle qui a donné toute satisfaction.

Nous n'insisterons pas sur les méthodes proposées par d'autres auteurs dont KINNERSLEY, PETERS, PREBLUDA et MC. COLLUM, W. H. SCHOPFER, SCHULTZ et ATKIN, G. G. WILLELA, etc. Rappelons ici que l'unité internationale de vitamine B₁ adoptée par la Commission permanente de standardisation biologique de la S. d. N. correspond à l'activité vitaminique de 3 γ d'aneurine (1 unité Sherman-Chase est équivalente à 0,5 U. I. et 1 unité physiologique pigeon ancienne vaut 2 à 3 U. I.).

SCHEUNERT et WAGNER ont démontré qu'il n'y a pas antagonisme entre les vitamines B₁ et A ; il n'y aurait pas non plus de synergisme. Les expériences du prof. NISHIZAWA lui font formuler la conclusion que la vitamine C et la vitamine B₁ doivent être associées dans les infections, les états allergiques, les diathèses exsudatives et les inflammations du tractus respiratoire. D'autres auteurs, parlant des relations existant entre les vitamines B₁ et C, supposent que :

- a) l'action antinévritique de la vitamine B₁ est renforcée par l'addition simultanée de vitamine C ;
- b) l'action sur la croissance exercée par la vitamine B₁ est accrue par l'administration concomitante d'acide ascorbique ;
- c) la vitamine C et la vitamine B₁ paraissent agir de façon synergique.

La vitamine B₁ ferait défaut, s'il faut en croire les spécialistes en la matière, à nos populations civilisées qui seraient en état d'hypovitaminose B₁. Le problème du pain est, à ce point de vue, très actuel et nous avons eu déjà l'occa-

sion d'insister dans d'autres publications sur la nécessité d'ajouter, à la farine blanche, l'aneurine synthétique, étant donné la pauvreté en vitamine B₁ des produits raffinés résultant de la mouture.

Le chapitre traitant des causes de l'hypovitaminose B₁ est extrêmement touffu. Il est avéré que l'alimentation telle qu'elle est comprise à notre époque, ne nous apporte pas suffisamment d'aneurine. Nos ancêtres étaient bien mieux partagés que nous, à ce point de vue, puisque le pain blanc ne contient que 15 à 25 % de la vitamine B₁ du pain complet. Certains troubles très répandus actuellement, tels qu'anorexie, perte de poids sans cause apparente, faiblesse générale, troubles du tractus gastro-intestinal, affections cardio-vasculaires, irritabilité, etc. seraient imputables à une prévitaminose B₁. Il convient d'insister sur le fait que la quantité d'aneurine utilisée par l'organisme est directement proportionnelle à la quantité d'hydrates de carbone ingérée. Étant donné que la tendance à la consommation des sucreries et d'aliments purifiés chargés de corps hydrocarbonés est très marquée, il convient de ne pas négliger ce point de vue. De plus, comme les cliniciens ont démontré que dans certains troubles gastro-intestinaux il y a résorption déficiente de la vitamine B₁, troubles eux-mêmes causés par une carence en aneurine, nous nous trouvons en présence d'un cercle vicieux auquel une grande attention doit être vouée.

Il est avéré que la consommation d'aneurine s'accroît notablement lors de certains états physiologiques (grossesse, croissance, maladies accompagnées de fièvre, effort physique soutenu). On a aussi mis l'accent avec raison sur les dangers inhérents à une alimentation insuffisante qui, conduisant à des états d'hyponutrition, aboutit parallèlement à une carence en vitamine B₁ et en autres vitamines. Par suite d'anorexie, l'apport de vitamine B₁ peut aussi devenir inférieur à la quantité normale nécessaire et conduire à un état de carence. Nous n'aurions garde d'omettre dans ce même ordre d'idée les régimes sévères imposés aux personnes souffrant d'ulcus ou de colites par exemple, qui n'apportent pas assez d'aneurine, d'où appauvrissement des réserves de l'organisme et prévitaminose.

Il appert nettement qu'entre la plénitude de la santé et la maladie dans toute l'acception du terme, le bériberi, il y a place pour une série imposante de stades intermédiaires : les hypovitaminoses. C'est là une règle générale qui s'applique également aux autres vitamines. En bref, et pour nous résumer sans entrer ici dans le domaine des indications thé-

rapeutiques, nous pourrions dire que l'aneurine est absolument nécessaire à l'accomplissement des processus physiologiques caractérisant la vie; que notre civilisation est loin de nous mettre à l'abri de prévitaminose B₁; que cette dernière est la source d'affections multiples; que l'administration d'aneurine ne comporte aucun danger et que son champ d'indication est singulièrement étendu.

Elle est considérée comme une vitamine précieuse dans le bériberi, les *affections neurologiques* (polynévrites, névrites, sciatique, symptômes paralytiques, nécrodermites, etc.); en *médecine interne* (anorexie, troubles du tractus gastro-intestinal, diabète, cardiopathies¹, etc.), en *otologie*, en *gynécologie*, en *pédiatrie* et au cours de la *vieillesse*.

Vitamine B₂ ou lactoflavine.

La vitamine B₂ ou lactoflavine ou encore riboflavine, est une substance dont les propriétés essentielles méritent d'être résumées brièvement. La lactoflavine est un constituant du ferment jaune de la respiration. La vitamine B₂, l'acide lactoflavinophosphorique et le ferment jaune, exercent sur les animaux des effets semblables. Étant donné son pouvoir « redox », la lactoflavine joue un rôle important comme accepteur et transporteur d'hydrogène. Elle stimule les processus de déshydratation de la respiration cellulaire, phénomène d'une importance vitale considérable. Elle peut exercer une influence favorable sur de nombreux troubles du métabolisme ayant leur origine dans l'inhibition des processus oxydo-réducteurs intermédiaires.

Il est prouvé par voie expérimentale que la lactoflavine a une action sur la formule sanguine. A.-H. MÜLLER a observé que cette vitamine administrée en injection de 1 à 5 mg. accroît le nombre des corpuscules sanguins de 20%. Son effet a été constaté également dans certains symptômes allergiques, dans les intoxications par les métaux lourds, la thyroxine et la porphyrine. On a fait appel à la lactoflavine dans les cas de résorption défectueuse des lipides, dans les perturbations de la croissance et lorsqu'on désire renforcer la résistance de l'organisme.

La lactoflavine étant photosensible, elle paraît jouer un rôle de premier plan dans le phénomène de la vision. Transformée par les radiations lumineuses en un corps photosensible primaire, activé, de structure inconnue, la lactoflavine provoque une excitation du nerf optique. L'expérience a dé-

¹ Cf. travaux du prof. G. BICKEL, en particulier.

montré que le cristallin des sujets normaux contient de la lactoflavine, tandis que celui des personnes atteintes de cataracte n'en contient pas.

Lors du choc anaphylactique et histaminique, la lactoflavine exerce une influence favorable sur les troubles respiratoires. Ces derniers surtout, dans les nombreux essais sur cobayes, ont été très peu marqués lors d'injection intraveineuse de lactoflavine. (DOXIADES, L. et LEMKE, H.) Deux auteurs, TADOKORO, T. et ITO, K., ont démontré que la lactoflavine en injection rétablit chez des rats soumis à l'expérimentation, le pouvoir de synthèse du foie en vitamine. VILTER, RICHARD, W., VILTER, SUE POTTER et SPIES, TOM-D., ont poursuivi des expériences cliniques les confirmant dans l'idée que la lactoflavine possède une certaine signification dans le traitement de symptômes de carence chez l'homme. Des patients, atteints de pellagre et traités par la vitamine B₁ et l'acide nicotinique et dont l'état allait s'aggravant, reçurent chacun 50 mg. de B₂. Après 48 h. déjà, chaque malade se sentait mieux, les troubles cutanés disparurent et les forces revinrent. SEBRELL W.-H. et BUTLER R.-E., par de nombreux essais, se sont assurés que la lactoflavine guérit le cheilosis expérimental. BESSEY O.-A. et WOLBACH S.-B. affirment que chez des rats nourris sans lactoflavine, la cornée se vascularise, ce qui est un symptôme spécifique de carence en B₂. Ce fait peut être utilisé pour établir l'activité de substances en contenant.

L'évaluation de la lactoflavine peut s'opérer selon diverses méthodes. Les procédés biologiques sont essentiellement:

- a) le test curatif de croissance;
- b) le test prophylactique de croissance.

L'étalonnage de la lactoflavine « Roche » s'effectue sur le rat: 4 γ de lactoflavine par jour sont la dose minimum nécessaire pour produire une augmentation de poids et 40 γ pour obtenir une croissance optimum.

La détermination chimique de la lactoflavine se fait par colorimétrie. Par irradiation, la lactoflavine en solution alcaline (NaOH N/2) se transforme en lumiflavine. Après acidification, elle est épuisée au CHCl₃. L'intensité de la coloration est déterminée par voie photométrique. Selon EULER, la fluorescence jaune peut être aussi examinée directement au photomètre; les flavines sont alors séparées par dialyse des albumines. (Ce procédé est exposé de façon détaillée par NEUWEILER dans « Ueber den Flavinstoffwechsel beim Neugeborenen », paru dans la Zeitschrift für Vitaminforschung, d'octobre 1937, vol. 6, fasc. 4, p. 316-324).

Selon KÜHNAU, nous ne connaissons pas encore les symp-

tômes spécifiques d'une B₂-avitaminose chez l'homme, de telle sorte que son champ d'indications n'est pas strictement délimité. Il n'en existe pas moins que les nombreuses expériences cliniques poursuivies jusqu'ici ont permis de préciser certaines indications avec beaucoup de succès.

Dans les *syndromes allergiques* (rhume des foins, rhinite, asthme, choc anaphylactique), la lactoflavine a permis d'enregistrer d'heureux résultats. DOXIADIS et LEMKE, dont nous avons brièvement parlé et qui ont étudié l'influence de la lactoflavine sur le choc anaphylactique et histaminique chez des cobayes, sont parvenus, par l'administration de lactoflavine, à diminuer le choc de réinjection de manière particulièrement nette. Certaines fois, les animaux supportent une dose 16 fois plus forte que la dose habituelle mortelle. Fait intéressant à souligner, les troubles respiratoires des animaux traités sont beaucoup moins intenses que chez les témoins. La lactoflavine enrayer chez eux les spasmes bronchiques caractéristiques. Ces observations ont permis de préconiser l'utilisation de la vitamine B₂ dans ce sens chez l'homme. Là aussi git, sans doute, l'explication de la régression des crises d'asthme par administration endoveineuse de lactoflavine. La tolérance de cette vitamine a été prouvée par le fait que l'apport intramusculaire, sous-cutané ou intraveineux, ne provoque dans l'organisme des animaux d'expérience aucune altération macroscopique nette permettant de supposer l'existence d'une hypervitaminose.

Les *troubles du métabolisme* des hydrates de carbone dans le diabète, par exemple, sont heureusement influencés, en ce sens que la lactoflavine provoque une diminution du sucre sanguin. Il y a, à n'en pas douter, un effet marqué de la lactoflavine sur le métabolisme intermédiaire des hydrates de carbone.

VERZÁR a prouvé que la vitamine B₂ rend de signalés services dans les cas de *troubles de la résorption des lipides* et dans la coeliakie en particulier. Il en est de même avec la sprue, les entérites chroniques, etc. Les perturbations qui surviennent également dans le métabolisme des protéides ont donné lieu, en médecine vétérinaire, à d'intéressantes recherches. WINTERSEEL M., suivant la voie ouverte par WIEDEMANN chez les loups, a guéri d'un eczéma suintant, provoqué par alimentation carencée, un chien-loup par administration d'ampoules de lactoflavine. L'auteur encourage des essais dans cette direction, car la vitalité de l'animal a augmenté de façon frappante. Tout son aspect s'est modifié favorablement.

Il est notoire que la lactoflavine a donné des résultats fort appréciables dans les *intoxications* par les métaux lourds, où

elle joue le rôle d'un antidote lorsqu'elle est administrée à doses massives. Les composés insolubles qu'elle donne avec le thallium, l'uranium, etc., n'ont aucune toxicité et n'exercent aucun effet nocif. De même, les intoxications par la thyroxine et les toxicoses dues aux porphyrines sont inhibées par cette vitamine: les lésions cutanées rétrogradent et les symptômes gastriques et nerveux survenus durant les affections gastro-intestinales ou rénales s'améliorent.

L'action favorable de la lactoflavine sur la formule leucocytaire et les hématies ne fait aucun doute. KISCH, examinant l'action de la vitamine B₂ dans le traitement de la myélite funiculaire et de l'anémie pernicieuse en se basant sur les recherches de LASZLO, obtint après 12 injections de lactoflavine une amélioration caractérisée. Les injections eurent lieu à la dose d'une ampoule tous les deux jours, par voie intramusculaire alternant avec la thérapeutique au foie et au fer. De même, dans les affections conditionnées par la mauvaise sécrétion gastrique qui en sont la conséquence (atrophie de la langue, altérations dermatologiques et nerveuses), la B₂ permet d'obtenir d'appréciables résultats.

De nombreux travaux ont vu le jour qui insistent sur l'influence de la vitamine B₂ durant la grossesse et l'allaitement. NEUWEILER W. écrit, dans une étude sur le métabolisme de la flavine chez les nouveau-nés, que la B₂ ayant une certaine action sur les globules rouges et blancs, jouant un rôle donné dans l'utilisation des hydrates de carbone et des protéines et étant importante pour assurer les fonctions stomacales, a trouvé un emploi assez étendu dans la thérapeutique des maladies du sang, de l'estomac, les intoxications et les infections. Cet auteur, effectuant le test de saturation avec la lactoflavine chez des nourrissons, a obtenu une augmentation nette de la croissance de plusieurs enfants dont la courbe de poids était auparavant défectueuse.

Dans les troubles de la grossesse et de l'allaitement, la lactoflavine joue un rôle important, car l'organisme maternel en fait une importante consommation. Il est naturel que l'enfant souffre d'un apport insuffisant en vitamine B₂ et que la mère manifeste des troubles en cas de carence (DIETEL). Les vomissements incoercibles de la grossesse, persistant malgré la saturation en vitamine C, sont favorablement influencés par la lactoflavine.

De plus, relevons que cette vitamine accroît la résistance de l'organisme vis-à-vis des agents infectieux (LAUBER), ce qui donnerait une explication plausible aux résultats commu-

niqués par GANAPATHI dans le traitement de la tuberculose. Dans les cas de leucorrhée, la B₂ s'est avérée utile; STAEBLER croit d'ailleurs que l'apport de cette substance assure une sécrétion vaginale normale. VANNOTTI a complété récemment les indications thérapeutiques de la lactoflavine; il range parmi les hypovitaminoses B₂ la pellagre, la sprue, la maladie de Herter, certains troubles digestifs, les entérites chroniques des adultes associées à des troubles nerveux ou cutanés, certaines formes de l'anémie tropicale. La lactoflavine, selon VERZAR et ses collaborateurs, assure le rôle de transporteur d'acide phosphorique et facilite la phosphorylation au sein de l'organisme, phosphorylation qui n'est rendue possible qu'en présence de l'hormone de la cortico-surrénale. Dès lors, tant que le système endocrinien fonctionne normalement, l'action de la lactoflavine sur la résorption intestinale se fait sentir. Si ce n'est pas le cas, la prescription de l'hormone cortico-surrénale ou l'administration concomitante de lactoflavine phosphorylée parent à cette déficience. Le même auteur fait savoir que l'action de la lactoflavine se manifeste aussi, à l'instar de la vitamine B₁, en pathologie cardiovasculaire.

Vitamine C ou acide l-ascorbique.

Quant à la *vitamine C* ou acide *l-ascorbique*, il n'est pas exagéré d'affirmer que sa carrière est brillante. Elle fait figure d'étoile de première grandeur parmi ses congénères.

La vitamine C est remarquable entre toutes les substances ternaires par son pouvoir de fixer O₂ en milieu acide. Cette fixation est réversible, car l'oxygène ainsi fixé est susceptible d'être cédé à une substance oxydable ou d'être déplacé par des corps réducteurs. L'acide ascorbique joue le rôle, dans les milieux cellulaires, d'un agent régulateur du *potentiel d'oxydo-réduction* de la cellule vivante. En d'autres termes, la vitamine C assure l'équilibre entre les processus d'oxydation et les processus de réduction, nécessaires à la conservation de la vie. On a démontré sans peine que le champ d'action de la vitamine C est bien plus vaste qu'on pouvait le supposer d'après la seule étude des symptômes du scorbut. La vitamine C *active les processus des ferments protéolytiques* (papaine, cathepsine, arginase); elle accroît l'activité de quelques substances importantes pour la vie de notre corps, dont en particulier l'adrénaline, la choline, etc. Très intéressants sont les rapports existant entre l'acide ascorbique et le *métabolisme des pigments*. In vitro, il retarde la formation de la mélanine et empêche la réaction de Dopa de s'effectuer; il se trouve d'ailleurs en forte concentration dans les organes

présidant au métabolisme des pigments: la surrénale et l'hypophyse. L'action *antiinfectieuse* de la vitamine C est très importante et a été étudiée avec soin. On savait depuis longtemps que les malades atteints de scorbut étaient sujets à des infections secondaires et on a pu constater que, lors de diverses maladies infectieuses, la consommation de vitamine C est notablement accrue. Il semble, effectivement, que la vitamine C ait un rôle important à assumer dans la neutralisation des toxines et dans la formation des anticorps spécifiques. Il est intéressant pratiquement de savoir que l'acide ascorbique augmente l'activité de certains médicaments et *en diminue la toxicité*.

La vitamine C est un stimulant du métabolisme intracellulaire; elle joue le rôle de catalyseur organique. Certains auteurs la considèrent comme la portion active d'un ferment, mais l'existence du coferment n'est pas établie. Véritable tonique cellulaire physiologique participant au métabolisme intracellulaire par ses fonctions oxydoréductrices, l'acide ascorbique agit en résumé:

- a) comme oxygénateur et régulateur de la respiration intracellulaire;
- b) assure le développement et la maturation des éléments sanguins (érythrocytes, leucocytes, thrombocytes);
- c) jouit d'un pouvoir antiinfectieux indéniable;
- d) présente une action antitoxique (arsénobenzols *sulfamidothérapie*, chrysothérapie, etc.) et désensibilisatrice (allergie).

Le corps humain serait dans l'impossibilité d'effectuer la synthèse de l'acide ascorbique et dépendrait presque entièrement de l'apport de cette vitamine par la nourriture (légumes frais, certains fruits). L'accroissement de consommation de cette vitamine est très marqué dans les cas d'affections fébriles, de grossesse, d'allaitement, de croissance, d'efforts corporels, etc. Quoique le mécanisme d'action de la vitamine C soit inconnu, on suppose que grâce à ses propriétés oxydo-réductrices, elle est capable de mettre en liberté de l'énergie par un processus intracellulaire comme la respiration.

Il est intéressant de relever dans ce chapitre l'action anti-thyréotoxique de l'acide ascorbique¹ dont l'étude a été poursuivie par DEMOLE et IPPEN chez les cobayes. Ces auteurs ont prouvé l'interréaction existant entre l'acide ascorbique et la thyroxine, ce qui pourrait justifier son emploi dans le traitement des basedowiens.

¹ Redoxon « Roche ».

Plus de 30 publications ont mis en relief le rôle de *tonique cellulaire physiologique* tenu par la vitamine C, qui active les fonctions cellulaires. La réduction de l'apport en vitamine C conduit à une hyponutrition spécifique qui, si elle est poursuivie, aboutit au scorbut. L'administration de vitamine C améliore la vitalité, augmente la production des anticorps, accroît les forces défensives vis-à-vis des maladies infectieuses. On en déduit que si le métabolisme de la vitamine C fonctionne normalement, la résistance de l'organisme est renforcée. On comprend dès lors pourquoi dans les processus morbides, tels que la pneumonie, la diphtérie, le diabète, les affections cutanées, les blessures, les fractures, les ulcères, les altérations du sang, la vitamine C a une si heureuse influence. Son action stimulante est précieuse dans les états d'asthénie, durant la convalescence, les manifestations de sénilité, l'entraînement sportif et lors de la fatigue printanière. Elle s'avère aussi particulièrement utile durant la gravidité et l'allaitement.

Il est intéressant de souligner que l'on ne connaît pas pratiquement d'hypervitaminose C, les cellules fixant la quantité nécessaire à leur fonctionnement normal et éliminant l'excédent.

Les recherches de ces dernières années ont montré que l'état dit d'hypovitaminose, conséquence d'un apport insuffisant de vitamine C à l'organisme, est très répandu.

Durant ces années dernières, il a été possible d'étudier les hypovitaminoses grâce au test sanguin, introduit par l'institut d'hygiène d'Utrecht (WOLFF, EMMERIE, VAN EEKELEN) et à l'épreuve de saturation par contrôle des urines. De cette manière, on a révélé la présence généralisée de l'hypovitaminose C, chez toute une série de personnes, spécialement durant les mois d'hiver et de premier printemps, soit d'octobre à mai. Les expérimentateurs ont ainsi examiné: des personnes saines, des soldats, des étudiants, des nourrissons et des petits enfants, des malades d'hôpitaux, des personnes âgées, des tuberculeux, des femmes gravides, des nourrissons alimentés artificiellement, des malades sains d'esprit et d'autres plus ou moins atteints de troubles cérébraux, etc.

Ces hypovitaminoses causent de sérieux dommages dont le plus précoce consiste dans une altération des dents. Dans les hypovitaminoses, il y a toujours: a) diminution de la bactéricidie du sang, ce qui conduit à une plus grande susceptibilité vis-à-vis des infections; b) modification des dents, car après 6-8 jours de carence, les odontoblastes sont altérés de telle manière que la carie prend naissance; c) amoindrisse-

ment de la vitalité, caractéristique chez les cobayes soumis à l'expérience.

La recherche des hypovitaminoses est effectuée soit par l'épreuve de saturation, soit par le test sanguin, soit encore par examen du liquide céphalo-rachidien ou la méthode de *Giroud et Leblond*.

Les hypovitaminoses constatées sont dues à une *nourriture trop pauvre en acide ascorbique*, à un régime uniforme, à la diminution des réserves de vitamine C dans certains états physiologiques spéciaux, à sa destruction par une flore intestinale anormale, à la présence de maladies variées ou à des interventions chirurgicales.

Entre l'état caractérisé par un métabolisme normal de la vitamine C et l'état de carence extrême en cette même vitamine, il y a place pour toute une série de déficits plus ou moins prononcés, facilement révélés par les méthodes actuelles. L'hiver est la saison des carences ; l'organisme n'a pas de pouvoir fixateur vis-à-vis de l'acide ascorbique et c'est au premier printemps que le minimum s'établit. Les refroidissements, conséquences de conditions climatiques défavorables, entament les réserves d'acide ascorbique et le déficit accroît le danger d'infection. L'organisme est affaibli et le terrain est entièrement préparé pour faciliter l'évolution de la maladie dont les symptômes masquent ceux de l'hypovitaminose. L'origine de ces affections doit être recherchée dans un déficit en ce catalyseur vital, déficit qui, une fois comblé, permet une évolution favorable de la maladie. Le grand domaine de l'application de la vitamine C est donc constitué par toute la série des stades morbides compris entre l'état de santé et le scorbut. Certains auteurs admettent que le métabolisme atteint son rendement optimum à partir de l'état de saturation. L'expérience clinique montre en tout cas que l'amélioration est parallèle à la disparition du déficit existant. Il n'y a pas directement rapport de cause à effet, mais la suppression du déficit en vitamine C renforce le pouvoir défensif de l'organisme. Les médecins sont d'accord pour considérer que c'est là une condition *sine qua non* permettant d'activer le traitement et de hâter la guérison.

En résumé, la vitamine C, dans les maladies infectieuses, a une action protectrice. Associée à la quinine (le Kina-Redoxon « Roche » contient 0,03 g de Redoxon et 0,03 g de sulfate de quinine par dragée), la vitamine C joue un rôle important comme prophylactique de la grippe et des maladies par refroidissement. L'action des deux constituants s'ajoute en ce qui concerne leurs propriétés bactéricides et la tolérance

de la dose maximum de quinine (selon des essais effectués sur les lapins) est améliorée par la présence de vitamine C. Les faits accumulés à ce jour sont suffisants pour justifier amplement l'établissement *d'un diagnostic de l'hypovitaminose C* et instituer un traitement convenable par l'acide ascorbique. Pour effectuer ce diagnostic, il convient de se rappeler que l'acide ascorbique est accumulé dans l'organisme jusqu'à un certain degré de saturation et que l'excédent est éliminé par les urines 4 à 6 heures après l'ingestion. De plus, l'urine contient des substances réductrices (en quantité accrue dans certains états pathologiques) décolorant le dichlorophénol-indophénol. Par conséquent, le titrage direct de la vitamine C ne donne pas le degré réel de carence. Le diagnostic ci-dessous permet de voir si le malade est saturé (en consultation ou au lit même du patient):

1 comprimé de dichlorophénol-indophénol « Roche », donnant la possibilité de titrer 1 mg d'acide ascorbique, est dissous dans un bécher avec 50 cm³ d'eau tiède jusqu'à dissolution complète. On ajoute à cette solution 20 cm³ d'urine fraîchement émise. Si la solution prend une teinte rouge, l'urine est très acide et a un pH égal ou inférieur à 5,6, il n'y a pas de virage; si la solution reste bleue durant plus d'une minute, *il peut y avoir hypovitaminose*; si la solution est décolorée en moins d'une minute et que la couleur jaune de l'urine réapparaît, l'organisme est sans doute saturé. Il n'y a pas d'hypovitaminose.

Mais cette opération est insuffisante; il faut établir l'ampleur du déficit *par une épreuve ou test de saturation*.

En effet, la connaissance de la grandeur du déficit permet seule d'établir rationnellement la posologie à adopter. On procède de la manière suivante:

Le patient reçoit, 3 à 5 heures avant le titrage, 6 comprimés de Redoxon: il est indiqué, par exemple, de les administrer au coucher et de titrer la première miction du matin, à condition que le sujet n'ait pas uriné durant la nuit. Dans un flacon ad hoc de 200 cm³ environ contenant 50 cm³ d'eau ordinaire, on ajoute 1 comprimé de dichlorophénol-indophénol « Roche » et on titre avec l'urine qui vient d'être recueillie. Si la quantité d'urine nécessaire à utiliser pour obtenir la décoloration est supérieure à 20 cm³, il y a hypovitaminose; si au contraire elle est inférieure à 20 cm³, le métabolisme de la vitamine C chez le malade considéré est normal. Dans le premier cas, on répétera l'administration suivie de l'analyse jusqu'à ce que 20 cm³ d'urine décolorent l'indicateur. A ce moment-là, l'organisme peut être considéré comme saturé et

pour assurer la conservation de cet état, on ordonnera l'administration orale de 1 à 3 comprimés par jour. Il sera bon d'effectuer un contrôle tous les 8-10 jours.

Pour l'estimation du déficit, on se base sur le nombre de comprimés qu'il a fallu administrer jusqu'à décoloration de la solution de l'indicateur. Ainsi, si après 5 jours durant lesquels il a été procédé à l'opération ci-dessus, la décoloration de l'indicateur n'a pas lieu avec 20 cm³ d'urine, le déficit est supérieur à 1500 mg d'acide ascorbique (5 jours à 300 mg = 1500 mg). Il appert d'emblée qu'en effectuant l'épreuve de saturation, on assure à la fois le diagnostic et le traitement de l'hypovitaminose. Cette suppression est d'importance, comme nous l'avons vu antérieurement, puisqu'elle aboutit au rétablissement d'un état physiologique normal, base de toute thérapeutique. Le maintien de l'équilibre du métabolisme de la vitamine C est assuré par l'absorption ultérieure quotidienne de vitamine C, à des doses variables, dépendant de l'alimentation quotidienne, de la teneur de la nourriture en acide ascorbique, etc. Dans des conditions spéciales, fréquentes d'ailleurs, le besoin en vitamine C est très élevé et ne saurait être couvert par une alimentation normale (maladies infectieuses, grossesse, hémorragies gingivales, etc.). Une administration suffisante de Redoxon « Roche » permet de parer aux déficiences de l'organisme au cours des processus pathologiques et dans certains états physiologiques. Le rôle bienfaisant de la vitamine C ne saurait être contesté, car les données cliniques amassées plaident nettement en sa faveur. De nombreuses questions restent à résoudre, mais des faits péremptoires sont acquis.

DUNKE H. recommande la normalisation du métabolisme de la vitamine C en cas de narcose. PATZSCHKE A. est d'un avis semblable. COLLETT E. et ERIKSEN B. ont montré qu'il n'existe pas d'antagonisme entre l'acide ascorbique et les vitamines liposolubles A et D. BARTELHEIMER H., étudiant les relations existant entre la vitamine C et le diabète, conclut que la vitamine C peut abaisser quelque peu le taux du sucre sanguin. Avec le Redoxon « Roche », il a obtenu chez des diabétiques une diminution d'environ 40 mg % (de 160 mg % à 120 mg %). GRIESSMANN a établi que dans les cas de cancer, les hypovitaminoses C sont très élevées. WACHHOLDER, discutant la question du besoin quotidien en vitamine C chez l'adulte, conclut en admettant que la dose optimum pro die doit être de 50 mg par personne et que la dose minimum ne doit pas s'abaisser en dessous de 30 mg. Ce besoin, dit-il, est notablement accru lors de travaux corporels astreignants.

SCHROEDER H. aboutit aux mêmes constatations. Il est intéressant de relever que, selon MEUNIER P. et MENTZER C., il faut donner au nourrisson de la vitamine C lors du passage de l'alimentation au lait de vache après l'allaitement. La vitamine C empêcherait, selon UNGAR G. et BOLGERT M., des actions dommageables chez les cobayes ayant respiré des gaz toxiques. Elle s'avèrerait précieuse dans les intoxications aiguës par le phosphore (CHOSEN J.). Cette substance stimule, selon GIEDOSZ B., l'action de l'hormone gonadotrope. Elle a également une action très marquée sur la formation du cal à la suite des hypérémies dues aux fractures (LEXER E. W.). BRUNI A. et GERBASI C. ont observé que dans les cas de carence en acide ascorbique, la vitesse de sédimentation est accrue. L. KIRCHMANN a effectué une série de recherches concernant la teneur de la vitamine C dans le sang chez des personnes de tout âge, de toutes conditions, malades et bien portantes. Nous renvoyons nos lecteurs que cette question intéresse à la revue « Les Vitamines », recensions bibliographiques, N° 11, année 1939.

Vitamine D antirachitique.

La *vitamine D* ne fera ici l'objet que de quelques lignes. Elle joue le rôle d'un régulateur du métabolisme du calcium et du phosphore. Elle prend une part prépondérante au développement du squelette et des dents. L'avitaminose D ou rachitisme s'observe dans le jeune âge et se manifeste par une croissance anormale du tissu osseux. Le squelette est peu résistant, de consistance inférieure à celle que l'on observe normalement et les articulations sont tuméfiées. L'examen radiographique révèle l'arrêt de l'ossification au niveau des articulations, ainsi que l'élargissement des zones cartilagineuses d'accroissement. De plus, on observe l'existence de nodosités constituant un véritable « chapelet costal », le ralentissement de la croissance des vertèbres du coccyx, la décalcification du squelette. Le tissu osseux est modifié à la fois dans son aspect et dans sa composition chimique. La teneur des os en cendres, en phosphore et en calcium est plus faible chez les animaux rachitiques que chez les animaux normaux. Le taux du phosphore minéral du sang s'abaisse en cas de rachitisme, tandis que celui du calcium sanguin est inchangé. HEYMANN W. a montré que les troubles du foie élèvent le besoin de l'organisme en vitamine D. J. BOER a rapporté que la vitamine D a une action caractérisée sur la croissance à la suite d'essais sur animaux. ROCHE J. et MOURGUE M., parlant de l'action de la vitamine D₂ dans les frac-

tures osseuses expérimentales, concluent que cette substance active la minéralisation du cal sans hâter toutefois la consolidation. La vitamine D₂ conduit à la fixation des sels minéraux dans les os sains.

CLÉMENS P., dans une étude sur le mécanisme d'action de la vitamine D sur le métabolisme minéral, remarque que l'administration de 75 000 à 400 000 unités internationales par kg. de vitamine D, pendant 4 à 25 jours, a fait s'accroître chez les animaux d'expérience l'élimination des phosphates par les reins. Il paraît s'agir en l'occurrence d'une activité rénale spécifique. BASSETT S. H., KEUTMANN E. H., HYDE H., VAN Z. et VAN ALSTINE, HELEN E. estiment que de grandes quantités de vitamine D accroissent l'élimination du phosphore dans l'urine, la résorption du Ca, Mg et P dans l'intestin et l'utilisation des lipides. Après administration de doses massives de vitamine D, on la retrouve essentiellement dans la peau, le foie et le cerveau, ainsi qu'en petite partie dans les reins (VOLLMER, H.).

Il est possible d'évaluer l'activité relative des préparations de vitamines D avec l'aide du test à la sérumphosphatase (CORRELL J. T. et WISE E. C.). L'analyse chimique du plasma, dans la plupart des cas de rachitisme, révèle une diminution sensible du taux du phosphate sanguin, puisqu'il passe de 4 à 5 mg par 100 cm³ de sang à 3,75 mg et moins encore. Il n'est pas possible de suivre l'évolution du traitement par le phosphore minéral sanguin, les facteurs antirachitiques utilisés accroissant la teneur en phosphate du sérum avant le rétablissement complet. Par contre, l'évaluation de la sérumphosphatase est importante au double point de vue du diagnostic et du traitement (EDDY W. H., DALLDORF C. et SMITH). La phosphatase en question est un ferment agissant sur les composés phosphorés et libérant le phosphore sous forme inorganique (KAY H. D.). La guérison se traduit par une lente augmentation de la sérum-phosphatase qui, chez les individus sains, atteint la valeur de 8,5 à 12,5 mg par 100 cm³ de sang. On estime l'inactivité de la phosphatase par la détermination du nombre de milligrammes de phosphore inorganique libéré à partir du glycérophosphate de sodium, après hydrolyse pendant 48 heures à un pH de 9 et à la température de 38° C (BEST C. H. et TAYLOR N. B.). L'hyperphosphatasémie n'a rien de spécifique pour le rachitisme, car le taux de l'enzyme en cause s'élève également dans le sang de personnes souffrant d'ostéopathies d'étiologies diverses.

Vitamine E ou α -tocophérol.

La vitamine E ou dl- α -tocophérol est la vitamine de reproduction ou d'antistérilité.

C'est en 1920 que deux auteurs, MATTILL et CONKLIN, mentionnèrent que des rats soumis à un régime déterminé, bien que présentant une apparence et une croissance normales, étaient stériles. Deux ans plus tard, soit en 1922, EVANS, SCOTT et SURE poursuivirent des expériences prouvant que malgré un régime contenant des vitamines A, B et D, des rats présentaient une stérilité partielle ou complète. La fécondité ne redevenait normale que par l'apport de salade fraîche et de laitue, de germes de blé, de luzerne, d'huile de semence de coton et d'autres huiles végétales. Ce fut EVANS qui signala, cette même année, l'existence d'une vitamine E, dite de fertilité. Il démontra que des rates E-avitaminosiques, fécondées, sont incapables de mettre bas des petits normaux; ou elles avortent ou le fœtus est résorbé. Si, au contraire, avant ou après la saillie, il leur est administré un concentrat ou une nourriture riche en vitamine E, elles donnent naissance à des petits normaux.

Cette vitamine E est plutôt rare dans les tissus et dans les produits animaux. En 1936, EVANS a réussi à isoler de la portion insaponifiable de l'huile de germe de blé, sous forme de leur allophanate, une série d'alcools supérieurs, l' α , le β et le γ tocophérol. L' α -tocophérol, de formule brute $C_{29}H_{50}O$, de même que le β -tocophérol exercent l'action de la vitamine E sur le rat, à des doses extrêmement faibles s'exprimant en milligrammes.

L'étalonnage et la synthèse de l' α -tocophérol avec rendement industriel ont été précisés dans les laboratoires de F. Hoffmann-La Roche & Cie, à Bâle, qui a mis à la disposition des médecins l'Ephynal «Roche» ou acétate de dl- α -tocophérol. La standardisation biologique de la vitamine de fertilité a lieu sur des rates E-avitaminosiques donnant, après fécondation, des troubles de la gestation conduisant à l'avortement ou à la résorption fœtale intrautérine. Pour l'étalonnage, on a recours à des rates vierges de 50 à 70 g ayant subi une carence en vitamine E de 3 à 4 mois. 2 à 3 mg d' α -tocophérol synthétique permettent d'obtenir chez le 100 % des animaux fécondés une gestation normale.

Depuis sa synthèse industrielle réalisée par KARRER et les laboratoires d'Hoffmann-La Roche, on dispose de quantités suffisantes de vitamine E pour en éprouver l'efficacité et la tolérance en faisant appel, soit à des doses quo-

tidiennes répétées, soit à des doses uniques, comme l'a fait DEMOLE. Ces divers essais ont été poursuivis aussi bien avec le dl- α -tocophérol qu'avec son acétate. DEMOLE arrive dès lors à la conclusion que la vitamine E de synthèse n'exerce aucune action secondaire nocive. La plus forte dose (50 g/kg), administrée à une souris par voie orale, a été fort bien supportée. L'administration de plusieurs grammes de vitamine E, 1 à 2 mois durant, n'a donné lieu chez les rates soumises à l'expérience, à aucun symptôme d'intoxication. Il n'a pas été possible de mettre en évidence une quelconque modification anatomo-pathologique, tant chez les rats que chez les lapins et les chats utilisés : les fonctions rénales, intestinales, sexuelles, neurologiques et musculaires n'ont fait preuve d'aucune particularité. Cet auteur a toujours observé que l' α -tocophérol était parfaitement toléré ; la mise-bas a lieu dans un laps de temps normal et les petits ne présentent aucune anomalie de constitution.

Répondant à certains travaux parus sur l'action cancérogène de la vitamine E, V. DEMOLE tablant sur ses multiples expériences rendues possibles par les quantités nécessaires de vitamine E mises à sa disposition, communique les résultats suivants.

La vitamine E (α -tocophérol ou son acétate) ne possède aucune propriété engendrant des tumeurs. Après badigeonnage de la peau de souris dépilées avec une solution à 10 % de dl- α -tocophérol, la repousse des poils s'est faite comme chez les animaux-témoins. L'administration orale à haute dose (10 mg par jour durant 20 jours) soit 200 mg de vitamine E, n'exerce aucune action sur la genèse et le développement des symptômes cancérigènes de la souris. De même, l'administration orale de 20 mg par jour de vitamine E, durant 49 jours, soit 980 mg, n'a provoqué chez le rat aucune tumeur. Il appert, à la suite de ces expériences, que les tumeurs résultant de l'apport d'huile de blé brute ne sont pas dues à la vitamine E. Celle-ci ne présente pas de propriétés cancérigènes ; c'est à d'autres facteurs qu'il convient d'attribuer cette tendance.

La vitamine E joue le rôle de vitamine de fertilité ou d'antistérilité (de reproduction) chez l'homme, le rat, la souris, la poule, le porc, le lapin, etc. Elle entretient une grossesse normale et assure le développement du fœtus chez la femelle et le fonctionnement des glandes génitales et du système pileux chez le mâle. S'il y a carence, la croissance est perturbée et les altérations de l'épithélium germinatif conduisent à l'oligospermie, à l'azoospermie avec arrêt de la

spermatogénèse et à la stérilité complète. La descendance est affectée par cette carence, l'influence de la vitamine E se faisant sentir bien après la gestation. Les rates carencées sont incapables de mettre bas des petits normaux. Il suffit de 2 mg de dl- α -tocophérol ou de son acétate, administré avant ou après la saillie, pour prévenir l'avortement chez des rates soumises à un régime carencé.

En médecine vétérinaire, de nombreuses expériences thérapeutiques ont été entreprises avec le concours de la vitamine E. Les menaces d'avortement (Bang également) ont été supprimées chez les bovidés, les chèvres, les brebis, les porcs et les chevaux grâce à cette vitamine. On a pu observer chez les jeunes animaux une augmentation réjouissante de poids. En aviculture, il est intéressant de noter que la ponte des poules et l'éclosion des œufs ont été favorablement influencées par l' α -tocophérol. La spermatogénèse est activée chez les taureaux et les étalons, ce qui se traduit par un rut prononcé.

Relevons ici que selon PERAGALLO I. et FIORI E. la vitamine E active l'hématopoïèse; la teneur en hémoglobine s'accroît, de même que le nombre des érythrocytes. ANGLÉSIO D., dans un travail sur les relations existant entre les vitamines et quelques propriétés immunisantes, a pu observer que la vitamine E accroît la bactéricidie du sang et le pouvoir complémentaire du sérum. Dignes de remarque sont aussi les recherches de BOMSKOV C. et de SCHNEIDER E., établissant que la vitamine E doit agir non pas directement sur la glande thyroïde, mais par l'intermédiaire de l'ovaire. Dans la conférence sur la vitamine E qui eut lieu à Londres, le 22 avril 1939, de nombreuses communications ont été faites qu'il convient de relever, en particulier que la carence en α -tocophérol engendre chez les rats des symptômes semblables à ceux déclenchés par l'hypophysectomie (UNDERHILL S. W. F.). Cette même carence produit une coloration brune des rates, la paralysie, la dégénération des canalicules rénaux, des ulcérations de la peau, l'amaigrissement et la mort. Même si l'apport de vitamine A est normal dans ce cas, les réserves en axérophtol du foie sont amoindries (MOORE T.). COPPING A. M. et KORENCHEVSKY V. ont mis en évidence que des rats adultes, soumis à une nourriture exempte de vitamine E, ont un poids inférieur à leurs congénères normaux et des dépôts graisseux plus faibles. Chez les deux sexes, le thymus est augmenté. En cas de carence en α -tocophérol, l'équilibre entre la vitamine E et l'œstrine dans le sang est détruit. Dans les cas de faible

teneur en vitamine E et de haute teneur en œstrine, la digestibilité de la protéine du sérum par la trypsine est abaissée (SHUTE E. V.). Selon SCHNEIDER E., la vitamine E paraît accroître l'activité de l'hormone folliculaire (œstrine). MACKENZIE C. G. et McCOLLUM E. V. ont établi que la vitamine E est un des facteurs influençant distinctement la créatinurie et dont le défaut conduit à la dystrophie musculaire.

FURTER M. et MEYER R. E. (Ecole polytechnique fédérale et F. Hoffmann-La Roche & Cie, à Bâle, laboratoire de chimie organique) ont mis au point une méthode quantitative photométrique de la détermination de la vitamine E. Le tocophérol est dissous dans l'alcool concentré et, par addition d' HNO_3 concentré, apparaît après quelques minutes une coloration intense rouge cinabre. Par la mesure de l'intensité colorante à l'aide d'un colorimètre habituel, ou d'un photomètre de Pulfrich, on établit sans peine la teneur en α -tocophérol. On peut également évaluer la vitamine E par voie potentiométrique avec le chlorure d'or. P. KARRER et H. KELLER ont mis au point un procédé permettant cette évaluation même en présence de vitamine A et de carotènes. A. EMMERIE et C. ENGEL ont appliqué une méthode d'évaluation colorimétrique de l' α -tocophérol par réduction du FeCl_3 en présence d' α, α -dipyridyle. Les valeurs obtenues par ce procédé concordent avec celles que donnent le titrage potentiométrique avec AuCl_3 et le test biologique.

Vitamine antipellagreuse.

(Facteur P. P. de GOLDBERGER.)

La vitamine antipellagreuse ou facteur P. P. n'est pas autre chose que l'acide nicotinique ou la nicotinamide. L'action spécifique de l'acide nicotinique et de son amide sur la pellagre a été mise en évidence par de multiples travaux. Faisant partie de la cozymaze et d'autres ferments, la nicotinamide revêt une signification particulière pour le métabolisme cellulaire et exerce en conséquence son action, non pas seulement dans les cas de pellagre, mais aussi dans une quantité d'autres perturbations du métabolisme.

La pellagre, maladie redoutée, signalée en 1735 pour la première fois en Espagne par CASAL, présente des degrés divers. Dès qu'elle se confirme, cette affection se traduit par un érythème dit pellagreux, apparaissant sous l'action des rayons solaires et accompagné de troubles digestifs et sensoriels de la vision en particulier. La bouche et la langue sont rouges et présentent des éruptions de vésicules aphteuses. La

peau est altérée. Ultérieurement, la maladie évolue de telle sorte qu'on assiste à la naissance de la pellagre paralytique et de la folie pellagreuse caractérisées par un épiderme dur et cassant. Les troubles digestifs s'aggravent toujours plus, le patient ressent des crampes musculaires douloureuses. La démarche devient incertaine et l'état psychique se modifie considérablement. La cachexie pellagreuse représente le dernier stade de la maladie durant laquelle l'émaciation s'accroît jusqu'à l'issue mortelle.

De bons résultats ont été obtenus avec la vitamine anti-pellagreuse dans les affections du tractus gastro-intestinal, telles que sprue, dyspepsie, stéatorrhée, altérations du foie et des reins, ainsi que dans toutes les affections en relation avec une perturbation du métabolisme de l'hémoglobine, d'une porphyrinurie, telle qu'on l'a observée dans les cas d'empoisonnement, d'intolérance aux médicaments, d'affections psychiques (excitation ou dépression), de dermatoses diverses, etc. Il convient de noter que les symptômes de la pellagre et la porphyrinurie qui se manifestent à la suite d'une forte irradiation par les ultra-violets, les rayons X ou le soleil, sont amendés nettement par la nicotinamide, de même que les affections névritiques résultant de cette maladie. Dans ce dernier cas, l'association de la nicotinamide et de vitamine B₁ donne les meilleurs résultats.

ALPORT A. G., GHALIOUNGUI P. et HANNA G. rapportant sur le traitement de la pellagre avec l'amide de l'acide nicotinique, ont observé que les altérations des muqueuses de 15 pellagres sont améliorées par 1 gramme de nicotinamide administrée par voie orale ou 0,5 g en injections. Les troubles cutanés chroniques ne subissent que de faibles modifications. Toutefois l'appétit, l'état général sont meilleurs. VILTER S. P., BEAN W. B. et SPIES T. D. n'ont pu obtenir la guérison effective et définitive de la pellagre que par l'acide nicotinique et non pas avec l'aide de corps voisins tels que l'acide dinicotinique ou diméthyl-dinicotinique. Par un apport de 10 fois 50 mg d'acide nicotinique par jour, SPIES T. D., GRANT J. M., STONE R. E. et Mc LESTER J. B. améliorent l'état général de 173 pellagres et font disparaître les troubles digestifs, les nausées, la diarrhée et les perturbations psychiques. Les polynévrites sont traitées par le Benerva « Roche ». On peut aussi obtenir de bons résultats par l'injection intramusculaire quotidienne de nicotinamide (COMESSATTI G.). Le traitement par la vitamine anti-pellagreuse donne parfois naissance à quelques légères actions secondaires (SEBRELL W. H. et BUTLER R. E.). SALM H. obtient la guérison d'un

cas de pellagra nostras par administration parentérale de 1100 mg d'amide nicotinique pro die, durant 3 semaines. D'autres auteurs, dont EVANS V. L., FRONTALI G. et VISCS S. rapportent également des cas de guérison de la pellagre grâce à la nicotinamide, employée soit par voie intraveineuse ou intramusculaire, soit par voie perorale.

Selon JUSTIN-BESANÇON J., le traitement par la vitamine antipellagreuse des cas de pellagre assure la guérison des troubles digestifs, des altérations cutanées et des troubles psychiques. L'action du facteur P. P. se fait aussi sentir sur les stomatites, les pyorrhées alvéolaires, les gastrites, les sprues. Elle serait indispensable à l'hématopoïèse et à la croissance et constituerait une médication spécifique des porphyrinuries d'origine hépatique, de l'intoxication saturnine, des maladies provoquées par les émanations radio-actives et les rayons Roentgen.

BOULIN R., JUSTIN-BESANÇON J., NEPVEUX et GEOFFROY Y., traitant deux cas de coproporphyrinurie et d'uroporphyrinurie enregistrent, dans le premier cas surtout, une importante amélioration clinique. Certains types d'anémies paraissent réagir favorablement à l'acide nicotinique (ACKERMANN D., Prof. FUCHS et BRANDES E.).

SIEDEK H. et REUSS ELISABETH préconisent en tout premier lieu la nicotinamide dans le traitement de la résorption défectueuse des lipides. Le cas qu'ils ont traité n'avait pas répondu à l'extrait cortical et à la lactoflavine. Il a suffi de 3×2 cm³ d'amide nicotinique, administrés 2 jours durant, pour obtenir des selles moulées, la cessation des ballonnements et des coliques et une diminution importante de l'élimination des graisses. Une amélioration très nette a été observée par FUCHS H. et WISSELINK A. grâce à la nicotinamide, chez un patient atteint de sprue vraie et ne s'étant pas améliorée à la suite d'un traitement aux extraits hépatiques et aux vitamines B₁, C et D. Les auteurs ci-dessus eurent recours à des injections par voie sous-cutanée ou intraveineuse. CACHERA R. a guéri en 10 jours, à l'aide de la vitamine antipellagreuse, des aphtes récidivants de la bouche et KATZENELLENBOGEN I. a obtenu de sérieuses améliorations dans le traitement de la glossite endémique en Palestine.

* * *

Il conviendrait encore pour être complet d'examiner la *vitamine K* qui est particulièrement indiquée dans toutes les diathèses hémorragiques conditionnées par une déficience en prothrombine. Ces diathèses sont caractérisées par une prolongation considérable du temps de coagulation et le facteur

responsable de cette perturbation a reçu la dénomination de vitamine de coagulation ou vitamine K. Il existe dans le commerce un produit synthétique analogue à la vitamine K naturelle et qui en possède toutes les propriétés. Ce produit présente l'avantage d'être stable à la lumière, hydrosoluble, ce qui permet son usage parentéral, contrairement au facteur naturel liposoluble.

Nous aurons certainement l'occasion de reparler de cette vitamine et d'apporter une prochaine fois d'autres précisions plus complètes sur différents points qui n'ont été qu'effleurés au cours de notre exposé. Nous n'avons pu ici que soulever un coin du voile qui entoure ces biocatalyseurs dont la connaissance est si précieuse à tous égards.

Bibliographie sommaire.

(L'auteur tient à disposition la littérature détaillée.)

Vitamine A. — CLAUSEN, S. W. et Mc COORD, A. B.: Carotenoids and vitamin A of blood. — *J. Pediat.*, 1938, 13, 635. — SCARTOZZI, C.: Relations entre les vitamines et quelques propriétés immunologiques. III. Vitamine A. — BLATTER, G. *Immunol.*, 1938, 21, 946. — v. EULER, H. et MALMBERG, M.: Zahl der vitalfärbbaren roten Blutzellen in Vitamin A-armen Ratten. — *Naturwissensch.*, 1939, N° 10, 166. — SCHNEIDER, E. et WIDDER, M.: The vitamin A and carotene contents of human blood serum in various dermatoses. — *Arch. Derm. Syphilis*, 1938, 178, 168. — TOVERUD, K. U.: Dysadaptation in children. — *Acta Paediat.*, 1937, 20, 225. — SHERMAN, H. C., CAMPBELL, H. L. et LANFORD, C. S.: Relation of nutrition to composition of the body and length of life. — *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1939, 25, 16. — SCHULZE, E. et HUNDHAUSEN, G.: Ueber die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen bei A-Avitaminose und A-Hypervitaminose. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1939, 192, N° 1, 43. — BAUEREISEN, E.: Untersuchungen über den Einfluss des Insulins auf die Carotin-Vitamin A-Bestände der Leber. — *Endokrinologie*, 1939, 21, 247.

Vitamine B₁. — THOMPSON, R. H. S. et JOHNSON, R.-E.: *Biochem. J.*, 29, 694, 1935. — LOHMANN et SCHUSTER, PH.: *Naturwiss.*, 25, 26, 1937. — BARGER, G., BERGEL, F. et TODD, A. R.: *Compte rendu de la dtsh. chem. Ges.*, 68, 2257, 1935. — JANSSEN: *Rec. des Trav. chimiques des Pays-Bas*, 55, 1046, 1936. — KARRER, W. et KUBLI, V.: Zur Bestimmung von Vitamin B₁ im menschlichen Harn. — *Helv. Chim. Acta*, 20, 369, 1937. — SCHOPFER, W. H.: *Z. Vitaminforsch.*, 4, 67, 187, 1935. — *Compte rendu de la Dtsch. bot. Ges.*, 52, 560, 1934. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, Paris, 17, 1097, 1935. — *Arch. Mikrobiol.*, 6, 196, 1935. — SCHULTZ, A. S., ATKIN, L. et FREY, C. N.: The fermentation test for vitamin B₁. — *Science*, 1938, 88, 547. — SCICLOUNOFF et BROCCARD, *Schweiz. med. Wschr.* N° 41, p. 985. — PIOTROWSKI, *Revue Méd. Suisse romande*, N° 11, p. 746. — SASAKI, *Chiryo Oyobi Shoho*, Vol. 18, N° 204, p. 210. — BICKEL, *Schweiz. med. Wschr.*, N° 34, p. 999. — COSTE et METZGER, *Presse Méd.*, N° 78, p. 1433. — FIORIO, *Klin. Wschr.*, N° 30, p. 1054. — FORSTER, *Arch. f. klin. Chirurgie*, Vol. 193, p. 439. — ROCH et SCICLOUNOFF, *Schweiz. med. Wschr.*, N° 50, p. 1343. — VERHAGEN, *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, N° 2, p. 251.

Vitamine B₂. — MÜLLER, A. H.: Ueber die Wirkung der Vitamine auf die Morphologie des Blutes. - *Ztschr. f. klin. Med.*, 1939, 135, fasc. 4/5, 363. — DOXIADES, L. et LEMKE, H.: Ueber die Beeinflussung des anaphylaktischen und Histaminshocks durch Vitamin B₂ und B₁. - *Monatsschr. f. Kinderheilk.*, 1938, 74, 1 et 2, 23, 1938. — SEBRELL, W. H. et BUTLER, R. E.: Riboflavin deficiency in man. - *Chem. Zbl.* 1939, I, 2234 (résumé). — KÜHNAU, J.: Das Vitamin B₂. - « Ernährungslehre », Stepp, Berlin, 1939, 371. — WINTERSEEL, M.: Kurzer Bericht über die Anwendung von « Lactoflavin-Hoffmann-La Roche » bei nässendem Ekzem beim Hund. - *Berl. u. Münch. Tierärztl. Wochenschr.*, 1939, 6, 90. — WIEDEMANN: Ueber Vitamine und Mangelkrankheiten. - *Der Zool. Garten*, 1938, 10, fasc. 1/2, 41. — VERZAR: cf. vol. de Stepp, « Ernährungslehre », Berlin, 1939. — NEUWEILER, W.: Ueber den Flavinstoffwechsel beim Neugeborenen. - *Zeitschr. für Vitaminforschung*, 1937, 6, fasc. 4, 316. — VANNOTTI, Prof. A.: Indications thérapeutiques de la vitamine B₂. - *Journ. suisse de méd.*, 1939, 23, 518.

Vitamine C. — DEMOLE, V.: Fatigue printanière, psychonévroses et précarance en vit. C. - *Schweiz. med. Wschr.*, 1936, 685. — JEZLER, A. et KAPP, H.: Zur Frage des Vitamin C-Defizits. - *Zschr. f. klin. Med.*, 1936, 130, 178-192. — GANDER, J. et NIEDERBERGER, W.: Ueber den Vitamin C-Bedarf alter Leute. - *Münch. med. Wschr.*, 1936, 1386. — HASSELBACH, F.: Das Vitamin C-Defizit bei Tuberkulösen. - *Dtsch. med. Wschr.*, 1936, 924. — HOCHWALD, A.: Beobachtungen über Ascorbinsäurewirkung bei der kruppösen Pneumonie. - *Wien. Arch. f. inn. Med.*, 1936, 29, 353-374. — GANDER, J. et NIEDERBERGER, W.: Vitamin C in der Pneumoniebehandlung. - *Münch. med. Wschr.*, 1936, 2054. — SIEBURG, H.: Redoxon als Tonikum in der Sporttherapie. - *Dtsch. med. Wschr.*, 1937, 3, *Arzt und Sport*, 11-12. — WIDENBAUER F. et KÜHNER: Ascorbinsäurestudien an stillenden Frauen. - *Zschr. f. Vitaminforschung*, 1937, 50-75. — SCHUMACHER, J.: Ueber die Bedeutung der Vitamine in Krieg und Frieden. - *Münch. med. Wschr.*, 1937, 1924. — LEOPOLD, E.: Erfahrungen mit Vitamin C in der zahnärztlichen Therapie. - *Zahnärztliche Rundschau*, 1938, 687. — VON WENDT, G. et MÜLLER-LENHARTZ, W.: Das C-Vitamin-Problem in der menschlichen Ernährung. - Leipzig 1939, p. 70. — VAN EEKELLEN, M., EMMERIE, A. et WOLFF, L. K.: Ueber die Diagnostik der Hypovitaminosen A und C durch die Bestimmung dieser Vitamine im Blut. - *Ztschr. Vitaminforschg.*, 1937, 150. — JEZLER, A. et NIEDERBERGER, W.: Zur Methodik der Ascorbinsäure-Bestimmung im Urin. - *Klin. Wochenschrift*, 1936, N° 20, 710. — LEBLOND: « Recherches histochimiques sur la localisation et le cycle de la vitamine C (facteur antiscorbutique) dans l'organisme ». Laval, Imprimerie Barnéoud, 1934. — DUMKE, H.: Histologische Untersuchungen über die Beziehungen verschiedener Inhalationsnarkosen zum Vitamin C-Haushalt. - Thèse, Marbourg, 1938, 15 p. — COLLETT, E. et ERIKSEN, B.: Interrelations of the vitamins. - *Biochem. J.* 1938, 32, N° 12, 2299. — SCHROEDER, H.: Grundsätzliches zur Frage unseres Vitaminbedarfes. - *Münch. med. Wschr.*, 1939, N° 4, 133. — KIRCHMANN, L.: Ueber die Bedeutung des Vitamin C für die klinische Medizin. - *Ergebnisse der inneren Med. u. Kinderheilk.*, 1939, 56, 102.

Vitamine D. — HEYMANN, W.: Importance of the liver for anti-rachitic efficacy of vitamin D. - *Amer. Chem. Abstr.*, 1938, 929. — ROCHE, J. et MOURGUE, M.: Action comparée de l'hormone parathyroïdienne et de la vitamine D₂ sur la consolidation des fractures osseuses expérimentales. - *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, N° 11, 1138. — CLÉMENS, P.: Mécanisme d'action de la vitamine D sur le métabolisme minéral. - *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, N° 8, 815. — VOLLMER, H.: Distribution of vitamin D in body after administration of massive doses. - *J. Amer. Med. Assoc.*, 1939, 112, N° 13, 1293. — EDDY, W. H. et DALLDORF, G.: The Avitaminoses. - Williams & WIL-

KINS Co, Baltimore, 1937, 232. — SMITH, J. : *Arch. Dis. Childhood*, 8, 215, 1933. — KAY, H. D. : *Physiol. Rev.*, 12, 384, 1932. — BEST, C. H. et TAYLOR, N. B. : *The Physiological Basis of Medical Practice*. - William Wood & Co, Baltimore, 1937, 1127.

Vitamine E. — KARRER, P. et DEMOLE, V. : Synthese und biologische Titration von Vitamin E. - *Schweiz. Med. Wschr.*, 1938, 33, 954. — DEMOLE, V. : Zur Frage der tumorbildenden Wirkung des Weizenkeimöls. - *Zeitschrift f. Vitaminforschung*, 8, fasc. 4, 1938-39. — PERAGALLO, I. et FIORI, E. : Sull' esistenza di un' azione stimolante l'ematopoiesi legata al complesso vitaminico E. - *Ztschr. f. Vitaminforschg.*, 1938-39, 8, 2, 132. — MACKENZIE, C. G. et McCOLLUM, E. V. : Vitamin E and nutritional muscular dystrophy. - *Science*, 1939, 89, 370. — KARRER, P. et KELLER, H. : Quantitative Bestimmung der Tocopherole in verschiedenen Ausgangsmaterialien. *Helv. Chim. Acta*, 1938, 21, 5, 1161. — EMMERIE, A. et ENGEL, CHR. : Colorimetric determination of tocopherol (Vitamin E). - *Rec. des trav. chim. des Pays-Bas*, 1939, 58, 289.

Vitamine PP. — ALPORT, A. C., GHALIOUNGUI, P. et HANNA, G. : Treatment of pellagra with nicotinamide. - *Lancet*, 1938, 235, 1460. — SPIES, T. D., GRANT, J. M., STONE, R. E. et MCLESTER, J. B. : *J. Amer. Med. Assoc.*, 1939, 112, N° 2, 183. — EVANS, V. L. : *J. Amer. Med. Assoc.*, 1939, 112, N° 13, 1249. — FRONTALI, G. : *Arch. ital. Med. sper.*, 1938, 2, 745. — VISCO, S. : *Quad. Nutr.*, 1938, 5, 321. — JUSTIN-BESANÇON, J. : Le domaine clinique de la vitamine PP, amide nicotinique. - *Presse médicale*, 1939, N° 31, 599. — SIEDEK, H. et REUSS, ELISABETH : *Wien. klin. Wschr.*, 1939, 18, 432. — FUCHS, H. et WISELINSKY, A. : *Klin. Wschr.*, 1939, 20, 722. — CACHERA, R. : *Presse Médicale*, 1939, 23, 443. — KATZENELLENBOGEN, I. : *Lancet*, 1939, 236, 1260.

Vitamine K. — CAROLI, J., LAVERGNE, H., LAVERGNE, B. et BOSE, B. : *Paris Méd.*, 1939, N° 28, 75. — KOLLER, F. et WUHRMANN, F. : *Klin. Wschr.*, 1939, N° 31, 1058. — KOLLER, F. : *Schweiz. med. Wschr.*, 1939, N° 31, 714. - *Helv. Med. Acta*, 1939, 6, 686. — KOLLER, F. : *Zbl. Chir.*, 1939, N° 35, 1939. — NYGAARD, K. K. : *Acta Obstetr. et Gyn. Scand.*, 1939, 19, 361. — KOLLER, F. : *Schweiz. med. Wschr.*, 1939, N° 45, 1159. — KOLLER, F. et FIECHTER, N. : *Schweiz. med. Wschr.*, 1940, N° 7, 136. — FIECHTER, N. : *Schweiz. med. Wschr.*, 1940, 70, N° 12, 259.