

Aperçus sur un des récents progrès dans la chimie des vitamines : la vitamine D antirachitique

Autor(en): **Borgeaud, P.**

Objektyp: **Article**

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

Band (Jahr): **58 (1933-1935)**

Heft 232

PDF erstellt am: **14.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-272162>

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.

Aperçu sur un des récents progrès dans la chimie des vitamines

La vitamine D antirachitique.

PAR

P. BORGEAUD

Dr ès sciences.

Chimiste aux laboratoires Nestlé (Vevey).

Les vitamines et les maladies provoquées par leur carence font aujourd'hui l'objet de recherches très étendues tant en biologie qu'en chimie; l'hypothèse qu'il existe des facteurs essentiels pour l'alimentation, différents des graisses, hydrates de carbone, matières protéiques et sels minéraux, a pris pied particulièrement pour la raison suivante: on a, sur la base de cette supposition, procédé de bonne heure à des essais de concentration de ces vitamines, et obtenu des fractions actives, suffisamment purifiées, pour que leur adjonction à une diète ne représente plus rien au point de vue alimentaire proprement dit. Ces essais de concentration, qui se sont poursuivis des années durant, ont marché de progrès en progrès, et dans ces derniers temps des contributions extrêmement intéressantes ont été faites à la chimie des vitamines. Chacune des voies suivies par les recherches dans ce domaine mériterait une description détaillée; mais étant donnée l'impossibilité d'exposer d'une façon succincte l'ensemble des résultats atteints à ce jour, nous avons restreint notre sujet au problème de la vitamine D antirachitique; il nous a paru éminemment propre à donner une idée synthétique de ce que sont, dans leurs principes et leurs méthodes, les recherches sur la nature chimique de ces corps; nous nous efforcerons, en conséquence, de faire ressortir ce que cette étude présente de commun avec l'ensemble de la question; ce problème est celui qui a reçu le premier une solution.

Le rachitisme, reconnu comme une maladie due à une utilisation défectueuse du calcium et du phosphore dans l'ossification, intéresse d'ailleurs la chimie par bien des côtés;

la collaboration de cette discipline avec la biologie ne s'arrête pas à la détermination de l'identité chimique de la vitamine D, elle est nécessaire au traitement du problème dans son ensemble.

Afin de situer la place du facteur antirachitique dans la nomenclature des vitamines, rappelons que cette dernière comprend :

La *vitamine A*, dite *antixérophtalmique* ou anti-infectieuse, soluble dans les graisses, qui en sont la source naturelle la plus fréquente; elle est aujourd'hui considérée comme un produit de transformation *in vivo* du carotène, matière colorante des carottes.

Sous le nom de *vitamine B*, soluble dans l'eau, on comprend à l'heure actuelle tout un groupe de substances, dont la plus connue est le facteur *anti-neuritique* ou *anti-béribérique*, récemment isolé à l'état pur.

La *vitamine C* est *anti-scorbutique*, soluble dans l'eau. Les recherches sur sa nature chimique n'ont pas encore entièrement abouti.

La *vitamine D*, *anti-rachitique*, sur laquelle nous allons revenir en détail, est soluble dans les graisses.

En ce qui concerne la *vitamine E*, facteur liposoluble d'*anti-stérilité*, on n'a obtenu jusqu'à maintenant que des concentrés très actifs à partir de l'huile de germe de blé.

La vitamine D fait partie des liposolubles, dont le type est la vitamine A; la vitamine D n'a pas, dès l'abord, été considérée comme un facteur distinct de A, la première découverte dans ce groupe.

Discrimination entre vitamines A et D.

Aux environs de l'année 1920, on savait à peu près ceci: il existe un facteur alimentaire, soluble dans les graisses et leurs solvants, lequel est nécessaire à la croissance de différents animaux d'expérience; son absence ou sa présence insuffisante se manifeste aussi bien chez eux que chez l'homme, par une infection particulière de la cornée, appelée xérophtalmie. On savait ce facteur présent en abondance dans le beurre, les feuilles vertes, le jaune d'œuf et tout particulièrement dans l'huile de foie de morue. Ce dernier agent était, d'autre part, déjà bien connu dans la thérapeutique du rachitisme, et c'est par son intermédiaire que s'établira la liaison entre cette affection et les carences alimentaires désignées aujourd'hui sous le nom d'avitaminoses.

A la même époque, les travaux de Huldshinsky démon-

trèrent, fait extrêmement important, que cette maladie pouvait être guérie par application des rayons ultra-violet.

Il n'est point surprenant, par conséquent, que l'étude du rachitisme, dont l'origine avait été jusque-là très discutée, ait pris un nouvel essor. Dans un court espace de temps, des publications faites en Angleterre et aux Etats-Unis montrèrent la possibilité d'une étude expérimentale de cette affection et surent en débrouiller l'étiologie, en la ramenant dans ses grandes lignes à deux causes essentielles: la première, de nature *diététique*, la seconde, à ce que l'on avait considéré jusqu'alors sous le nom de facteur « environnement », soit à l'influence de la *lumière*.

La possibilité d'une étude expérimentale des carences alimentaires a exercé sur l'étude des vitamines une très grande influence dont bénéficièrent également les travaux sur le rachitisme. Ainsi, on avait appris à provoquer, par un régime alimentaire approprié, chez les jeunes chiens et chez les jeunes rats, des lésions qui, histologiquement et chimiquement, présentent la plus grande analogie avec le rachitisme humain. Cherchant les moyens de développer chez le rat le rachitisme, sans amener la xérophtalmie par manque de vitamine A, des savants du John Hopkins Hospital, aux Etats-Unis, et d'autres encore, sont arrivés aux formules alimentaires suivantes :

Diètes rachitogènes.

Mc Collum 3143		Steenbock 2965	
Maïs jaune moulu	33	Maïs jaune moulu	76
Blé entier	33		
Gluten de blé	15	Gluten de blé	20
Gélatine	15		
Chlorure de sodium	1	Chlorure de sodium	1
Carbonate de calcium	3	Carbonate de calcium	3
	<hr/> 100		<hr/> 100

Ces régimes sont caractérisés par un déséquilibre entre calcium et phosphore (généralement par excès de calcium), nécessaire à la production du rachitisme chez le rat; ils contiennent suffisamment de facteur liposoluble pour prévenir l'apparition de la xérophtalmie, sans empêcher le rachitisme.

Jusque-là donc, on concevait l'existence d'une vitamine A soluble dans les graisses, nécessaire à la croissance, et dont la carence se manifestait par la xérophtalmie; elle était probablement douée en outre de propriétés anti-rachitiques; tout

au moins ces dernières se révélèrent dans certains cas où les substances alimentaires examinées se montraient une source très riche en vitamine A. L'on ne savait pas si les variations constatées entre les deux actions, suivant la provenance, étaient dues à une répartition quantitative différente ou si l'on avait affaire à deux agents distincts.

Mais dès l'instant où il a été possible de provoquer à volonté le rachitisme chez des animaux de laboratoire, cette dernière hypothèse apparaît comme la plus probable. A-t-on des substances riches en vitamine anti-xérophtalmique, les méthodes expérimentales de production du rachitisme chez le rat permettent de les étudier indépendamment pour leur valeur anti-rachitique. Inversement, possède-t-on des corps ou des agents anti-rachitiques, on peut les examiner pour leur valeur anti-xérophtalmique, et tout particulièrement déterminer ainsi s'il y a parallélisme entre les deux actions ou non.

Voici, entre beaucoup d'autres, deux exemples concrets de la façon par laquelle cette différenciation s'est faite.

En étudiant quantitativement, pour autant que les moyens de l'époque le permettaient, la valeur anti-rachitique et anti-xérophtalmique de diverses huiles, on a établi la répartition suivante :

Nature de la graisse	% dans la diète guérissant	
	la xérophtalmie	le rachitisme
Beurre	2	15
Huile de coco	pas d'action	20
Huile de foie de requin	3	2
Huile de foie de lotte	3	2
Huile de foie de morue	2	2
Huile de foie de morue oxydée à l'air	pas d'action	2

Le dernier cas de l'huile de foie de morue oxydée a fortement contribué à imposer la distinction entre D et A; ce résultat a été vérifié à plusieurs reprises. Il n'y a donc pas nécessairement parallélisme entre les actions anti-rachitique et anti-xérophtalmique.

Le second exemple est encore plus frappant, la lumière ultra-violette guérit le rachitisme, mais non la xérophtalmie, dont elle accélère plutôt l'évolution. C'est donc avant tout par la biologie que la notion de vitamine D, distincte de A, s'est fait jour.

Vitamine D naturelle.

L'existence d'une vitamine D étant admise, on s'est efforcé de l'isoler de l'huile de foie de morue. On a découvert que les propriétés anti-rachitiques de cette huile sont liées à la partie dite insaponifiable¹. Jusqu'à maintenant, on n'a pu séparer la vitamine D de cette portion, et la chimie de cette substance naturelle s'arrête à ce stade assez peu avancé.

Rayons ultra-violet et rachitisme.

Le second facteur actif dans le rachitisme, les rayons ultra-violet, avaient été entre temps l'objet de travaux étendus. C'est à Hess de New-York que revient, avant tout, le mérite d'avoir étudié à fond l'influence de cet agent physique. La lumière ultra-violette et même la lumière solaire comprenant du côté de l'ultra-violet des radiations jusqu'aux environs de 290 m μ sont actifs dans la guérison du rachitisme, chez l'homme ou chez le rat. Ces observations sont confirmées par d'autres savants.

Le problème va très rapidement se transformer et se réduire, sans se simplifier d'ailleurs. Des observations ultérieures sur l'activité des rayons ultra-violet démontrèrent que leur action antirachitique se fait sentir par l'intermédiaire de la matière irradiée: *il n'est point nécessaire que l'animal lui-même soit exposé, il suffit que ses aliments soient soumis à la lumière ultra-violette*, pour que leur consommation entraîne la guérison du rachitisme. L'irradiation directe agit sur des substances contenues dans la peau, puisque de la peau irradiée, donnée comme aliment, guérit également le rachitisme.

Parmi les éléments de la diète, les graisses sont rendues très fortement anti-rachitiques par irradiation ultra-violette, et l'on apporte bientôt la preuve que cette activité est liée entièrement à la partie insaponifiable. En saponifiant une graisse activée, on retrouve toute l'activité dans l'insaponifiable, et, inversement, l'irradiation de l'insaponifiable conduit à son activation.

Il existe donc, si étrange que cela puisse paraître, un parallélisme très étroit entre l'irradiation par l'ultra-violet et l'activité anti-rachitique de certaines huiles naturelles, puisque en dernière analyse l'effet de l'une et la propriété de l'autre se retrouvent dans la même fraction. Mais, jusqu'à ce jour, nous devons reconnaître que l'identité de ces facteurs n'est

¹ L'insaponifiable est la partie de l'huile résistant à l'action des alcalis.

pas établie, et ne saurait être adoptée à priori, d'autant moins que plusieurs essais biologiques et cliniques ne conduisent pas à l'admettre.

Activation des stérines par les rayons ultra-violets.

Parmi les constituants de l'insaponifiable, les stérines sont les plus importants; ces substances, dont la formule développée n'est pas encore connue dans le détail, sont très répandues dans les organismes vivants, quoiqu'en général en petites quantités. Un des représentants les mieux étudiés en est la cholestérine $C_{27}H_{46}O$. L'observation a montré que l'activation des huiles par irradiation est due à la présence de ces substances: les stérines. A l'état pur, elles acquièrent des propriétés anti-rachitiques absolument remarquables, puisque moins d'un milligramme de cholestérine irradiée peut induire la guérison du rachitisme chez le rat, en quelques jours déjà.

Ce sont les mêmes longueurs d'onde de l'ultra-violet, en dessous de 310 m μ , qui guérissent le rachitisme par irradiation directe et activent la cholestérine, absorbant précisément dans cette région: son spectre d'absorption est modifié d'une façon permanente par cette irradiation; il ne s'agit pas d'une passagère activation, il y a transformation chimique de la substance irradiée, dont les propriétés antirachitiques acquises se conservent des mois durant.

Tant que l'on a cherché l'explication dans une modification de la cholestérine elle-même, on s'est heurté à des échecs répétés, mais au cours de ces études, les observations suivantes ont finalement conduit à un progrès décisif.

Observations sur l'activation de la cholestérine.

Premièrement, lors des essais fondamentaux, on avait utilisé de la cholestérine la plus pure possible; dans ce groupe de corps, on fait toujours appel conjointement au pouvoir rotatoire et au point de fusion comme critères de pureté; pour la cholestérine, l'on avait procédé à des cristallisations répétées, jusqu'à ce que les propriétés que nous venons d'énumérer restent constantes. Mais il existe d'autres moyens de purifier cette substance, par exemple, en la régénérant de sa combinaison avec le brôme; une telle cholestérine, chose extraordinaire, a perdu sa propriété d'être activée par les rayons ultra-violets.

Secondement, un réactif, la digitonine, permet de précipiter quantitativement la cholestérine de ses solutions, alors que l'agent antirachitique reste soluble; par ce moyen, il est

possible de récupérer au moins 99,7 % de la cholestérine après irradiation.

Troisièmement, l'étude quantitative de la transformation du spectre de la cholestérine par irradiation, montre que, dans l'hypothèse d'une activation de ce composé lui-même 50 % au moins devraient être transformés.

Cette dernière observation est inconciliable avec la précédente; la déduction la plus logique à faire, est de chercher ailleurs que dans la cholestérine la source de la vitamine D.

Le spectre de la cholestérine purifiée par voie chimique est modifié; il y a disparition des « boursouflures » d'ailleurs peu naturelles dans ce spectre (fig. 1).

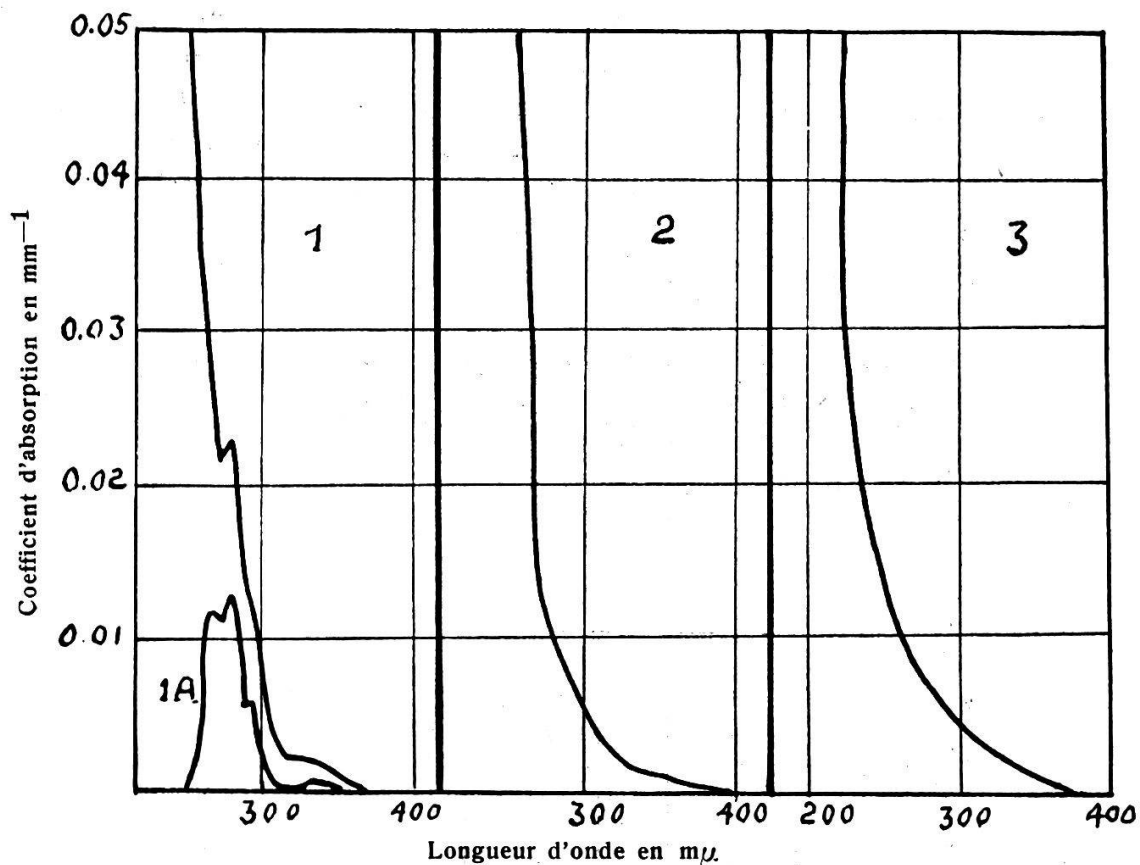


FIG. 1. — Spectres d'absorption

- 1) de la cholestérine purifiée par cristallisation, conc. 1 %
- 2) de la même cholestérine irradiée 20 minutes, conc. 1 %
- 3) de la cholestérine purifiée par bromuration, conc. 1 %
- 1A) Spectre de l'« impureté » obtenu par différence entre 1 et 2.

(D'après POHL, *Nachr. Gesell. Wiss. Göttingen, Math. Physik. Kl.* 1926, p. 144.)

Il est légitime de supposer dans la cholestérine la présence d'une substance étrangère, que les critères habituels de pureté, tels que le point de fusion ou l'activité optique, ne permettent pas de déceler, et que des cristallisations répétées n'arrivent pas à éliminer.

Ainsi, les conditions courantes de pureté peuvent être satisfaites, sans que celles de pureté « physique » ou « biologique » soient réalisées.

L'ergostérine est la « pro-vitamine » antirachitique.

On a très rapidement trouvé la nature du corps en question. Son spectre, obtenu par différence entre ceux de la cholestérine naturelle et de la cholestérine purifiée, a conduit à le rechercher parmi des stérines moins saturées, c'est-à-dire contenant plusieurs atomes de carbone liés doublement entre eux, caractère qui entraîne généralement l'apparition dans l'ultra-violet d'une absorption caractéristique, que ne présente pas la cholestérine pure; l'on eut tôt fait de découvrir que l'ergostérine, de formule probable $C_{28}H_{44}O$, possédait un spectre correspondant au spectre déduit comme nous venons de le dire.

Le spectre de l'ergostérine (fig. 2) se termine du côté des grandes longueurs d'onde aux environs de $310\text{ m}\mu$; ce qui correspond à la limite supérieure d'activité anti-rachitique des rayons ultra-violet observée par Hess; en accord avec la loi

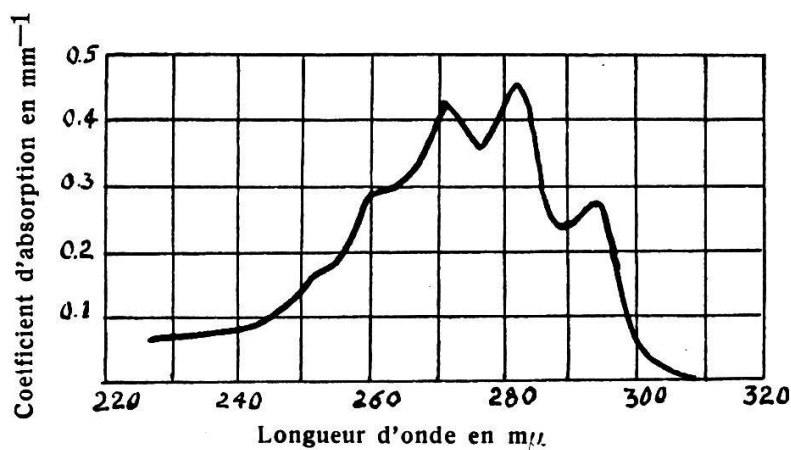


FIG. 2. — Spectre d'absorption de l'ergostérine, concentration 80 mgr/l.

(D'après REERINK et VAN WIJK, *Bioch J.* 23, 1297 (1929).

fondamentale de la photo-chimie, qui veut que, pour qu'une radiation soit active, elle soit absorbée, l'action antirachitique de la lumière est limitée du côté des grandes longueurs d'onde par l'absorption de l'ergostérine. En outre, revenant sur les réactions chimiques qui ont servi à obtenir la cholestérine, disons spectographiquement et biologiquement pure, on constate qu'elles détruisent irréversiblement l'ergostérine.

Il n'est pas surprenant qu'étant donné la quasi-impossibilité d'extraire l'ergostérine de la cholestérine, qui n'en contient que 1/20 à 1/60 %, on ait admis, aussi bien à partir de l'étude spectroscopique qu'en se basant sur les propriétés chimiques générales et l'activité physiologique, que l'ergostérine était identique avec la « pro-vitamine » D; l'on ne saurait s'étonner non plus que tous les efforts se soient concentrés sur le problème de la transformation photo-chimique de cette « pro-vitamine », d'autant plus qu'elle est, à ce jour, absolument le seul composé manifestant, après irradiation, une action anti-rachitique à des doses si minimes.

Ceci signalé, il n'est pas inutile de rappeler encore qu'avec l'ergostérine irradiée, nous sommes loin du facteur anti-rachitique naturel de l'huile de foie de morue. Tout ce que l'on peut dire de ce dernier, c'est qu'il doit appartenir de par ses propriétés très générales au groupe des stérines; mais affirmer son identité avec la vitamine D synthétique, serait faire un pas justifiable en tant qu'hypothèse, mais auquel manque la base expérimentale; quels que soient d'ailleurs les résultats que l'on puisse attendre encore dans ce domaine, l'ergostérine irradiée représente la première vitamine sur la nature de laquelle on ait su quelque chose de précis; la connaissance quantitative de son activité biologique n'a pas été sans orienter d'une façon précieuse les recherches sur les autres vitamines, en indiquant à quel ordre de grandeur l'on devait s'attendre pour les doses.

Recherches sur le produit d'irradiation de l'ergostérine.

Trois laboratoires ont participé principalement aux recherches sur la chimie de l'ergostérine irradiée; ce sont ceux du professeur Windaus de l'Université de Göttingue, du National Institute for Medical Research à Londres (Bourdillon et collaborateurs), et enfin le Service des recherches de la compagnie Philips à Eindhoven (Hollande).

Les essais tentés en vue d'obtenir directement, à l'état cristallisé pur, le produit d'irradiation de l'ergostérine n'ont

pas abouti. Le seul fait précis constaté est que, dans la transformation photo-chimique, la formule brute de l'ergostérine est conservée, les trois doubles liaisons demeurent, ainsi que la fonction d'alcool; il s'agit donc d'une modification interne de la structure moléculaire, d'une isomérisation, et cela, très probablement, par déplacement des doubles liaisons.

On s'est alors rabattu sur une étude systématique des conditions d'irradiation, et on a fait la constatation désagréable que la transformation de l'ergostérine par les rayons ultraviolets n'est pas simple, pour la raison que les produits d'irradiation sont eux-mêmes sensibles à ces rayons. En conséquence, une opération non contrôlée aboutit à des mélanges fort divers, tout particulièrement selon la nature et la durée d'action de la source. Une irradiation prolongée entraîne même la disparition de l'activité anti-rachitique, qui doit passer ainsi par un maximum.

Les études poursuivies à ce sujet ont montré que les longueurs d'onde supérieures à $275\text{ m}\mu$ permettent d'obtenir une réaction plus simple et un taux de transformation plus favorable que les longueurs d'onde inférieures.

Grâce à l'application systématique de ces données, les savants du laboratoire Philips ont, les premiers, obtenu une substance cristallisée. Peu de temps après, les membres du National Institute à Londres préparèrent une fraction extrêmement active sous forme cristalline, avec un rendement de 17 % de l'ergostérine transformée; leur technique consiste à opérer une distillation fractionnée du produit d'irradiation dans un vide très élevé. Windaus, de son côté, utilisa la propriété qu'ont certains réactifs de former facilement des combinaisons avec les composés organiques contenant plusieurs doubles liaisons, tels que l'ergostérine et surtout ses produits d'irradiation, suivant la position spatiale de ces doubles liaisons; il réussit à obtenir par ce moyen deux substances cristallisées dites D1 et D2 de propriétés différentes.

Ainsi, à peu près simultanément, les trois laboratoires mentionnés avaient fait un sérieux pas en avant vers l'isolation de produits actifs cristallisés. Les Hollandais avaient obtenu une substance dite « L ». Les Anglais possédaient des cristaux dénommés « Calciférol » et Windaus tenait pour isolés deux facteurs: D₁, présent surtout dans les produits d'irradiation par des longueurs d'onde supérieures à $290\text{ m}\mu$, et D₂, se rencontrant surtout dans le mélange obtenu sous l'influence de longueurs d'onde plus courtes, telles que celles de l'étincelle au magnésium.

Excluant de la comparaison le produit « L », les Anglais et Windaus pensaient posséder dans le Calciférol et D₁ deux substances, sinon identiques, du moins extrêmement rapprochées dans leur constitution, et n'excluaient pas la possibilité de plusieurs produits antirachitiques dus à l'action de l'ultra-violet. L'avenir réservait toutefois une dernière surprise: le laboratoire de l'Institute for Medical Research, ayant eu des doutes sur l'homogénéité de son Calciférol, réussit à le dédoubler en trois substances, un « Calciférol nouveau » et deux isomères antirachitiquement inactifs; Windaus, appliquant à sa vitamine D₁ la méthode anglaise de dédoublement, la sépara en deux composés seulement, soit, la vitamine D₂ et un isomère inactif: la Lumistéline.

Une comparaison attentive des propriétés du Calciférol nouveau et de la vitamine D₂ permet de conclure à leur identité. Windaus a en outre reconnu que le produit « L » des Hollandais est la vitamine D₁ à l'état impur. Une découverte très intéressante, faite encore dans ce domaine, fut la transformation de la Lumistéline en vitamine D₂ par l'ultra-violet plus court que 290 m μ .

La complexité des substances extraites tout d'abord des produits d'irradiation de l'ergostérine s'est vue réduite extraordinairement. Pour le moment, on n'a pas de raison d'admettre une autre vitamine D synthétique que la vitamine D₂ de Windaus, identique avec le Calciférol nouveau des Anglais. Du point de vue chimique, cette question paraît donc avoir reçu sa solution, mais la structure de la substance active n'est point encore connue dans le détail, et ne sera sans doute pas déterminée de si tôt, car celle de l'ergostérine elle-même est encore indéfinie.

Quant à la chimie de la vitamine D *naturelle*, elle attend encore une réponse; mais à la lumière des propriétés du facteur synthétique, il est possible qu'elle progresse rapidement.

Windaus donne comme limite de la dose en vitamine D synthétique protégeant un rat soumis à une diète rachitogène 0,025 γ ¹ à 0,015 γ par jour, ce qui est fantastiquement petit. Ce poids aussi minime contient encore 30000 milliards de molécules.

¹ 1 γ = $\frac{1}{1000}$ mgr

Energie d'activation.

On arrive également à une évaluation de l'activité biologique par la voie suivante: la loi d'Einstein veut que l'activation photo-chimique d'une molécule requière l'absorption d'une quantité d'énergie définie, toujours la même, que l'on désigne du nom de quantum; elle est connue par ailleurs.

On a mesuré l'énergie lumineuse minimum que doit absorber l'ergostérine, pour se transformer en une quantité de vitamine D, juste suffisante pour provoquer la guérison d'un rat rachitique; on a trouvé de 700 à 1000 ergs selon la longueur d'onde, ce qui correspond à quelque 100 000 milliards de quanta, donc de molécules; c'est là comme on voit une grandeur de même ordre que plus haut.

Ce calcul postule toutefois que l'énergie absorbée est utilisée entièrement aux transformations chimiques, et que la vitamine D est le seul produit de réaction. Dans les conditions expérimentales de ces essais, l'exactitude de cette supposition n'est pas exclue, à une assez grande approximation près. La découverte du fait que, pour les grandes longueurs d'onde tout au moins, la transformation se fait en deux étapes, Lumistéline puis vitamine D₂, le premier de ces composés étant inactif, vient naturellement diminuer l'intérêt de pareilles spéculations. Mais, dans cet ordre d'idées, il nous paraît que ces recherches suggèrent une quantité de problèmes concernant l'énergie de liaison des atomes de carbone, et, d'une façon plus générale, l'énergie engagée dans la structure des molécules.

Dosage biologique de la vitamine D.

Jusqu'à la découverte de la vitamine cristallisée, l'essai sur le rat était la seule manière de procéder au dosage des préparations d'ergostérine irradiée. Le problème de l'isolation de la vitamine D à l'état pur a exigé de la part de la biologie des réponses de plus en plus précises et a nécessité l'élimination aussi complète que possible du facteur individuel, dû aux réactions variables d'un animal à l'autre. Les essais exécutés en nombre toujours croissant ont révélé que la sensibilité aux agents antirachitiques varie dans une forte mesure avec la saison; les erreurs, en s'ajoutant, conduisent à des appréciations oscillant de 1 à 10. Aussi a-t-on adopté un étalon sous forme d'une solution d'ergostérine irradiée dans l'huile d'olive. Comme l'on n'avait pas de repère pour contrôler la stabilité de cette préparation, l'on a eu recours à des moyens indirects

pour s'assurer que ses propriétés restaient constantes pendant un temps suffisamment long; de la vitesse de décomposition à différentes températures, on a extrapolé la durée de conservation à 0° et à l'abri de l'air; il semble que cette durée dépasse trois ans. Cet état de choses met bien en évidence la nécessité de posséder, pour une étude détaillée, la vitamine D à l'état cristallisé pur, tel que la balance puisse donner la base du dosage, sans que l'on doive recourir à des examens biologiques longs et coûteux.

Disons encore qu'aujourd'hui l'on fait usage, pour combattre le rachitisme infantile, de quantités bien inférieures à celles d'il y a quelques années; l'on ne dépasse guère le demi-milligramme contre 5, 10 et même 15 milligrammes employés précédemment. Cette question du dosage pour la thérapeutique humaine soulève à nouveau celle de l'identité du facteur D de l'huile de foie de morue et de la vitamine antirachitique synthétique. L'emploi de cette dernière ne paraît pas conduire à des résultats aussi favorables que ceux obtenus avec l'huile de foie de morue, pour des doses équivalentes; cette équivalence est déterminée par un essai comparatif sur le rat. Il serait cependant prématuré d'en tirer la conclusion que les deux facteurs ne sont pas identiques.

Nous voudrions encore signaler ici que le produit d'irradiation de l'ergostérine présente une toxicité très marquée à des doses extrêmement élevées; cette toxicité se manifeste par des calcifications intempestives, et par des accidents suffisamment graves pour entraîner la mort. On a établi des méthodes biologiques permettant d'évaluer quantitativement cette propriété; on l'a trouvée généralement parallèle à l'action antirachitique; c'est en accord avec le fait que la vitamine cristallisée elle-même est toxique. Mais la question devient plus curieuse pour la raison que des préparations brutes d'ergostérine irradiée, après avoir perdu leurs propriétés anti-rachitiques par un traitement chimique tel qu'une réduction ou une irradiation trop poussée, sont encore capables d'exercer une forte action toxique.

Il se pourrait que ce dernier effet se manifestât au point de vue taux du phosphore et du calcium dans le sang, dans la même direction que l'action anti-rachitique, et ne fût au fond que la manifestation d'une hypervitaminose; la question entière du mécanisme d'action de la vitamine anti-rachitique serait ainsi soulevée.

Nous estimerions avoir atteint notre but si nous avons réussi à montrer, dans la suite des recherches sur la vitamine

anti-rachitique, l'évolution naturelle de cette étude. Actuellement, l'on peut dire que la vitamine D synthétique représente le seul facteur anti-rachitique identifié; nous avons beaucoup insisté sur le fait qu'il n'est pas nécessairement le même que la vitamine D de l'huile de foie de morue; mais, dans les différences que l'on a relevées dans l'action biologique de ces deux substances, l'on ne doit voir, pour le moment, que la complexité inhérente à tout problème réel, dont l'étude a entraîné momentanément une schématisation très poussée. Il est bien certain aujourd'hui que le rachitisme, et plus généralement la question de l'utilisation du calcium et du phosphore, ne sont pas uniquement dépendants, dans leur mécanisme intime, du facteur anti-rachitique; seules les conditions expérimentales choisies, et telles que nous les avons décrites au début de notre exposé, ont limité le problème à l'étude du facteur anti-rachitique; les conditions de la vie sont bien plus variées que des essais de laboratoire normalisés.

La connaissance de la vitamine D synthétique doit donc être considérée comme un premier pas vers la solution de ces problèmes dans leur complexité naturelle; il en est de cette question comme de beaucoup d'autres en science; la porte que l'on vient d'ouvrir en laisse apercevoir d'autres encore fermées; l'on s'en va ainsi de découvertes en découvertes sans jamais atteindre un but définitif; mais la somme des connaissances accumulées dans cette course et logiquement classées n'est autre que la science elle-même, tandis qu'à chaque étape, l'on obtient des résultats pratiques dont bénéficie la communauté.

BIBLIOGRAPHIE

Ouvrages généraux.

FUNK: *Die Vitamine* (1922).

MC. COLLUM et SIMMONDS: *Neuere Ernährungslehre* (1928).

MEDICAL RESEARCH COUNCIL: *Report on the present state of knowledge of Accessory Food Factors (vitamins) 1924. Vitamins; a Survey of present knowledge* (1932).

SHERMAN: *Chemistry of Food and Nutrition* (1928).

Chimie de la vitamine D

- BERNAL: *Am. Chem. Abstracts* 26 4341 (1932) *Centralblatt*, 1932 II 879; *Nature* 129 721 (1932).
- BILLS et Mc. DONALD: *J. B. Ch.* 96 189 (1932).
- BOURDILLON, WEBSTER et collaborateurs: *Proc. Royal Soc. B* 107 76, 91 (1930); 108 340 (1931); 109 488 (1932); *Nature* 128 756 (1931). *Biochemical J.* 26 522 (1932) *Am. Chem. Abstracts* 26 4631 (1932).
- Mc. COLLUM et collaborateurs: *J. B. Ch.* 45, 333 (1921); 47 507 (1921); 53, 293 (1922).
- FOSBINDER, DANIEL et STEENBOCK: *J. Am. Chem. Soc.* 50 923, 2573 (1928).
- HEILBRONN, KAMM et MORTON: *Biochemical J.* 21 78 (1927).
- HESS et collaborateurs: *J. Am. Medical Assoc.* 74 217 (1920); 77 39 (1921). *Lancet* (1922) II 366. *J. B. Ch.* 62 301 (1924); 63, XXV, 305 (1925); 64 181-193 (1925).
- HULDSCHINSKY: *Deutsche Med. Wochenschr.* 45, 712 (1919).
- JENDRASSIK et KEMENYFFI: *Biochem. Ztschrift* 216, 238 (1929).
- POHL: *Nachr. Gesell. Wiss. Göttingen, Math. Kl* 1926 143.
- REERINK et VAN WIJK: *Biochemical J.* 23 1294 (1929); 25 1001 (1931).
- ROSENHEIM et collaborateurs: *Brit. C. A. A* 1932, 736; *Biochemical J.* 21, 126, 389 (1927).
- STEENBOCK et collaborateurs: *J. B. Ch.* 56 355 (1923); 58 59, 383 (1923); 61 405 (1924); 62 209, 275 (1924); 63 XXV (1925); 64 263, 299 (1925); 97 249 (1932).
- WINDAUS et HESS: *Nachr. Gesell. Wiss. Göttingen Math. Kl.* 1926 175.
- WINDAUS et collaborateurs: *Nachr. Gesell. Wiss. Göttingen Math. Kl* 1927 1; 1928 202; 1929 45. *Berichte der Deutsch. Chem. Gesell.* 64 850 (1931); 65 1006 (1932). *Annalen der Chemie* 488 91 (1931); 489 252 (1932); 492 226 (1932); 493 259 (1932); 497 130 (1932). *Zeitschr. f. Physiol. Chemie* 196 108 (1931); 197 167 (1931); 202 246 (1931); 203 70 (1932). *Proc. Roy. Soc. B.* 108 568 (1931). *Forschungen und Fortschritte*, Juin 1930.

**Physiologie de la vitamine D
(ergostérine irradiée.)**

- BAMBERGER: *Zbl. f. K. H. K.* 25 306 (1931).
- BARNES, BRADY, JAMES: *Zbl. f. K. H. K.* 24 268 (1930).
- GYÖRGY et POPOVICIU: *Zbl. f. K. H. K.* 26 107 (1932).
- HESS et collaborateurs: *Zbl. f. K. H. K.* 25 91, 229 (1931).
- HEUBNER: *Zbl. f. K. H. K.* 25 298 (1931).
- HOLTZ et collaborateurs: *Zeitschr. f. Physiol. Chem.* 1911 (1930). *Bioch. Zeitschr.* 236, 247 (1931).
- NIEKERKE et VAN EVERSE: *Bioch. Zeitschr.* 215 85 (1929).

- POULSSON: *Zbl. f. K. H. K.* 25 640 (1931).
ROHMER et DUBOIS: *Zbl. f. K. H. K.* 25 5 (1931).
DE SANCTIS et CRAIG: *Zbl. f. K. H. K.* 24 476 (1930); 26 245 (1932).
SCHEUNERT et SCHIEBLICH: *Biochem. Zeitschr.* 209 290 (1929).

Zbl. f. K. H. K. = Zentralblatt für Kinderheilkunde.

J. B. Ch. = Journal of Biological Chemistry.

Cette liste bibliographique, loin d'être complète, donne avant tout les sources utilisées pour la rédaction de notre exposé; elle s'arrête à octobre 1932.



Phot. R. Schmidheini

LA TROMBE DU 4 JUIN 1932 A L'ISLE EN SUISSE