

Résumé

Dans ce travail, les auteurs, en s'appuyant sur le résultat de leurs recherches antérieures et sur ceux d'autres biologistes, essayent de dégager des conclusions générales sur les effets de la biotine chez le rat blanc et sa descendance.

Le régime alimentaire synthétique qu'ils ont utilisé est insuffisant pour assurer une reproduction correcte, ce qui résulte d'une carence occulte en biotine. Après avoir résumé les rôles physiologiques connus de cette vitamine chez le rat, ils examinent longuement les troubles de la reproduction des parents, d'abord chez la femelle : ovulation, nidation, gestation, mise-bas, lactation, sevrage ; puis chez le mâle : altérations histologiques du testicule et de la spermatogénèse.

Ensuite, les auteurs exposent les troubles observables dans la génération F_1 , d'abord au point de vue somatique ; puis dans la vie génitale et la reproduction. Ils étudient aussi le rôle de la surcharge en biotine du régime. La génération F_2 est examinée à son tour.

Enfin, dans un dernier paragraphe, on envisage les rapports des carences avec les phénomènes héréditaires et attire l'attention sur l'importance évolutive possible des avitaminoses.

Introduction

Dans ces mêmes Annales, nous avons exposé (T. IX, fasc. 1, 1955 et T. IX, fasc. 5, 1956) le résultat détaillé de nos recherches sur l'influence des régimes synthétiques et de la carence en biotine sur le rat blanc et sa descendance. Le moment nous paraît venu de confronter ces travaux avec ceux des autres auteurs et d'en tirer, si possible, des considérations générales.

1) LES REGIMES SYNTHETIQUES ARTIFICIELS ET LEUR VALEUR

A la suite de longues et délicates recherches, de tâtonnements innombrables, les savants américains, en particulier Osborne et Mendel, sont parvenus à mettre au point des régimes alimentaires synthétiques complets, que les rats acceptent volontiers. Ces régimes comprennent tous les aliments fondamentaux : protides, lipides, glucides en proportion convenable ; un grand nombre de vitamines et les sels minéraux indispensables. Tous ces éléments complexes sont considérés comme bien équilibrés, et c'est un de ces régimes que nous avons adopté à la suite des recherches de Th. Terroine et ses collaborateurs. On en trouvera la formule détaillée dans notre premier travail.

Il est admis que de tels régimes couvrent tous les besoins nutritifs et énergétiques des animaux en expérience, leur permettent de pousser normalement et de se reproduire. On les considère donc comme complets. Ils servent constamment dans les travaux sur les bilans nutritifs, les études des carences vitaminiques, etc. : bref, dans les recherches sur la nutrition.

Mais, à notre connaissance du moins, on n'a guère examiné en détail leurs effets éloignés sur les fonctions de reproduction et sur la descendance. Nous y avons été conduits dès le début de nos expériences sur le rat blanc en Algérie. Nous résumons très brièvement les résultats observés.

Le régime synthétique normal (R.S.N.) que nous avons utilisé est convenable pour assurer le développement, la croissance régulière et la vie des rats qui le subissent depuis leur sevrage. Mais la reproduction de ces individus est fortement touchée dans sa qualité et sa quantité. Les jeunes (génération F_1) présentent des accidents typiques de la carence en biotine, lorsqu'ils arrivent à poursuivre leur existence après la naissance. *La génération F_1 se montre carencée en biotine, tandis que leurs parents ne le sont pas, au moins d'une façon visible.* Si l'on double la dose de vitamine dans le régime, les accidents diminuent dans d'énormes proportions, et selon une échelle qui permet de tenter l'analyse des processus reproducteurs et de ceux de la carence.

De plus, l'existence de générations viables, permet de constater une tare nouvelle — disparition précoce de la sécrétion lactée des femelles de la F_1 . Ce n'est pas le seul exemple connu, d'un oligo-élément paraissant inactif sur une génération, qui se montre très néfaste pour la génération suivante. Ainsi la folliculine injectée à une femelle, passe dans le lait et agit sur l'hypophyse du nourrisson femelle. Celui-ci croît d'une façon très normale, mais au moment de la puberté, cet ancien nourrisson est définitivement stérile. De même, les carences légères en vitamines A et B_2 ne marquent pas sur la mère qui les subit, mais apparaissent dans leurs enfants.

La nature des troubles qui se manifestent dans la F_1 démontre une carence en biotine ; mais cela n'exclut pas d'autres avitaminoses (E, A, B_1 , B_2 , etc.).

Il faut penser aussi à un déséquilibre possible entre les diverses vitamines, avec utilisation insuffisante de certaines, peut-être en quantité convenable, pour un régime correct. Il semble également qu'il y ait manque de protéides, comme le montre la voracité des frères et sœurs et des mères à dévorer les jeunes morts.

En bref, on peut penser à une insuffisance en certaines vitamines et certains acides aminés indispensables (régime déficient) ; ou à un régime déséquilibré, tous les éléments nécessaires étant présents, mais en mauvaises proportions relatives ; ou à un régime à la fois incomplet et déséquilibré.

La carence en biotine et sans doute aussi en d'autres vitamines polyvalentes, permet d'entrer dans l'analyse de la reproduction chez les Mammifères.

Les troubles observés dans la génération F_1 ne sont pas guéris par une surcharge en biotine du régime originel. Il y a une amélioration très nette de la reproduction ; mais les accidents persistent dans plusieurs générations successives. Certains disparaissent complètement ; d'autres sont atténués ou non modifiés, tandis que des troubles nouveaux deviennent visibles. En bref, le régime synthétique ne semble pas toucher la première génération (parents), mais retentit sur plusieurs générations suivantes. Il y a un déséquilibre durable

dans les rapports et l'intervention des diverses vitamines, au travers des cycles métaboliques. On ne peut pas toucher un peu sérieusement une vitamine définie, sans toucher aussi les autres, dans une mesure d'ailleurs fort difficile à préciser. Les phénomènes nutritionnels sont intriqués d'une façon complexe, ce qui rend l'interprétation des expériences très délicate, parfois même impossible. Il y a des mécanismes auto-régulateurs de la biochimie cellulaire extraordinairement puissants et que nous sommes loin de connaître ; que peut-être même, nous sommes loin de soupçonner. Mais nous pouvons dire que les processus de la reproduction sexuée interviennent à un degré non négligeable dans l'évolution de la physiologie nutritionnelle des espèces ; soit pour exalter l'action du milieu, ou bien pour orienter ses résultats dans des directions nouvelles.

2) LES ROLES PHYSIOLOGIQUES DE LA BIOTINE

Pour rendre plus faciles à suivre les faits que nous discutons au cours de ce travail, il nous a semblé utile de résumer brièvement ce qu'on sait d'essentiel sur les rôles physiologiques de la biotine

Ils sont multiples et c'est pourquoi nous appelons la biotine une vitamine polyvalente. Elle intervient, en effet, dans le métabolisme de plusieurs catégories d'aliments.

Elle contrôle le métabolisme protéidique chez les micro-organismes les plus divers, les *tissus* des animaux supérieurs. Chez les Mammifères, elle fait passer l'ornithine à la citrulline, par fixation d'acide carbonique et d'ammoniaque. Puis la citrulline donne l'arginine qui, par hydrolyse, fournit de l'urée et régénère l'ornithine.

La biotine catalyse la première étape de ce cycle : passage de l'ornithine à la citrulline, et par suite dirige le cours des réactions qui aboutissent à l'uréogénèse, selon le cycle de Krebs et Henseleit. Ces faits sont nets *in vitro*. Chez certains micro-organismes, la biotine contrôle la désamination des 3 aminoacides : la sérine, la thréonine et l'acide aspartique.

In vivo, la carence en biotine augmente la dépense azotée des rats, ce qui plaide en faveur d'une action d'épargne exercée par la vitamine, aussi bien en métabolisme exogène qu'en métabolisme endogène, d'après T. Terroine et P. Rombauts.

La quantité d'urée produite est toujours abaissée ; mais les taux de N ammoniacal et aminé sont relevés.

La créatinurie augmente fortement, les acides aminés normalement transformés en urée étant déviés vers la créatine.

Mais la surcharge en biotine, dans le cas de la carence en métabolisme exogène, ramène vite à la normale les éléments de la dépense azotée totale, sauf la créatine. Dans la carence en métabolisme endogène, les résultats sont moins clairs ; car il apparaît des troubles concomitants du métabolisme lipidique normal.

Toutes ces données ont été reprises plus récemment par les mêmes auteurs. De nouvelles expériences ont montré que la carence en biotine chez le rat ne

change pas la désamination des amino-acides qui sont facilement catalysés, même en surcharge. L'élimination de N ammoniacal n'est pas non plus augmentée.

L'ion Na en excès sous forme d'aspartate ou de citrate remonte l'uréogénèse, fait tomber l'N ammoniacal à son niveau habituel.

Les mêmes résultats sont obtenus par l'administration de biotine.

T. Terroine et P. Rombauts en présence de cette similitude d'effets, pensent alors que l'ion Na et la biotine combattent un état d'acidose produit par la carence en biotine ; acidose résultant d'un trouble de métabolisme glucidique et peut-être lipidique.

Pour eux, la biotine « n'interviendrait pas directement et spécifiquement sur le métabolisme protidique ».

« Sans nier la validité d'un contrôle direct de la biotine sur une des étapes de l'uréogénèse ainsi qu'il a été observé *in vitro*, nous pensons que ce processus est masqué par la complexité des opérations *in vivo* dont la résultante laisse seulement apparaître un rôle secondaire de la vitamine sur la régulation du métabolisme protidique, son rôle principal visant le métabolisme glucidique et peut-être lipidique.

L'ion Na ne répare que les manifestations secondaires de l'intoxication acide des rats carencés en biotine. En aucun cas, il n'améliore l'état général des animaux dont les symptômes de carence demeurent tout aussi accentués.

La biotine exerce une action curative totale sur les troubles primitifs et secondaires de carence comme l'indique l'amélioration immédiate de l'aspect physique des animaux préalablement carencés : le poids, l'appétit et la régénération des poils réapparaissent avec une intensité et une rapidité spectaculaires ».

Nos recherches confirment sans ambiguïté les conclusions ci-dessus.

La biotine intervient puissamment dans le métabolisme des glucides. C'est un catalyseur respiratoire fort important, qui contrôle le transfert de CO² dans la β — carboxylation réversible de l'acide oxalacétique en acide pyruvique, et la décarboxylation de l'acide succinique en acide pyruvique. Elle travaille en synergie avec les vitamines B₁, B₂, l'acide nicotinique et l'acide pantothénique pour brûler les composés glucidiques. Ces fonctions se déroulent *in vitro* chez tous les micro-organismes, aussi bien que dans les tissus des animaux supérieurs.

Il est très probable que la biotine fonctionne également comme transporteur d'H. On peut en effet suppléer en partie aux carences en biotine par l'addition au régime de bleu de méthylène, de rouge neutre et surtout d'acide ascorbique ; tous trois étant des transporteurs d'H bien connus. Mais ceux-ci ne font que retarder les troubles de l'avitaminose sans les guérir. Ils agissent surtout sur les signes cutanés et sur la démarche. La biotine peut sans doute travailler comme transporteur d'H ; mais elle fait plus : elle assure un métabolisme azoté normal. C'est surtout avec l'acide ascorbique que les interrelations de la biotine sont le plus visibles.

Peut-être la vitamine intervient-elle comme l'acide dans le métabolisme du collagène et du glyco-colle.

La biotine agit aussi sur le scorbut en synergie avec la vitamine C, mais son effet est beaucoup moins efficace et profond.

L'acide ascorbique interfère pour les exalter avec la plupart des vitamines connues. Les vitamines ont entre elles de très larges interrelations ; il n'y a pas de spécificité absolue caractérisant chaque vitamine isolée. L'acide ascorbique peut les remplacer *partiellement* à peu près toutes.

Dans le métabolisme des lipides, la biotine intervient d'une manière importante. Chez les Mammifères, elle agirait dans la synthèse et la mise en réserve des acides gras. La surcharge en vitamine chez le rat provoque l'apparition d'un « foie gras à la biotine » (Best et Coll., Handler). Enfin, il y a des raisons de croire à l'intervention de la biotine dans les processus terminaux de la combustion des acides gras.

Les ions alcalins sont mis en jeu dans les phénomènes de la carence en biotine. Nous avons parlé du rôle de l'ion Na et n'y reviendrons pas. Le rôle de l'ion K a été étudié dans les troubles neuro-moteurs des animaux carencés (démarche kangourou, paralysies). Cet ion diminue dans les muscles, ce qui doit ralentir les réactions enzymatiques du métabolisme énergétique et la synthèse des protéines musculaires. Mais il ne semble pas que la perte en K soit la cause de l'allure anormale du rat carencé. Il est peu vraisemblable qu'il y ait une interrelation K-biotine chez le rat, tandis qu'on en connaît une chez le chien et le veau.

Malgré de nombreuses recherches, on ne sait rien sur l'origine de la posture anormale et des paralysies chez le rat carencé en biotine.

En dehors des troubles métaboliques généraux dont nous venons de parler, la carence en biotine produit encore des accidents moins importants et moins visibles.

Par exemple, on a signalé des variations de la glycémie et des altérations plus ou moins grandes des éléments figurés du sang ; des modifications histologiques et de l'état électrique de la peau, chez les souris ; la production expérimentale de la cryptorchidie chez le rat, etc.

Les hormones sexuelles de synthèse interviennent, pour les améliorer, sur les premiers symptômes de la carence en biotine (troubles cutanés, troubles du métabolisme des lipides, atrésie de l'ovaire).

Le tonus musculaire, l'amplitude des contractions des fibres musculaires lisses isolées sont diminuées dans la carence en biotine. La pression artérielle et le cœur ne semblent pas touchés par introduction intra-veineuse de la vitamine, dont l'effet sur le rein semble variable. La peau blessée se cicatrise moins vite dans la carence, qui provoque une dermatite séborrhéique.

Ce que nous venons d'exposer démontre combien les rôles directs ou indirects de la biotine sont importants et variés. Les uns dépendent à peu près exclusivement de la vitamine ; les autres sont liés à des interférences et des interrelations avec divers oligo-éléments organiques, vitamines et hormones, ou minéraux : ions alcalins.

On comprend alors la gravité et le polymorphisme des accidents produits par la carence en biotine ; et combien leur durée pourra être longue, leur guérison difficile ou même impossible dans certains cas. Si les troubles sont d'origine directe, ils seront aisés à guérir ; s'ils sont indirects, leur cure sera malaisée, et leur traitement complexe.

Nous n'avons fait aucune étude biochimique du métabolisme chez nos animaux en expérience ; aucune analyse de leurs tissus et de leurs excréments. De

telles recherches étaient au delà de nos possibilités matérielles et techniques et en dehors du but que nous poursuivions. Cependant nos observations peuvent avoir quelque intérêt.

En ce qui concerne le métabolisme protidique, nous avons déjà dit qu'elles confirment un certain nombre de faits et de conclusions des auteurs qui ont étudié les carences du rat, et nous n'insisterons pas.

Nous n'avons rien à signaler à propos des métabolismes glucidique et lipidique, non plus que sur l'intervention des ions métalliques alcalins.

Mais nous devons dire une fois de plus, que :

1° on ne peut pas tirer d'expérience *in vitro* des conclusions qui seraient valables à coup sûr *in vivo*.

L'étude d'une vitamine sur des tissus isolés ne montre pas nécessairement son rôle chez l'individu vivant et complet.

2° Une vitamine donnée n'a jamais des fonctions réelles ou possibles absolument fixes. Elle intervient toujours en corrélations plus ou moins complexes et lointaines, avec d'autres oligo-éléments qui peuvent détruire, masquer, exalter ou dévier des effets spécifiques. L'effet d'une vitamine dépend non seulement d'elle et de sa dose, mais du milieu biochimique où elle joue. Une carence principale entraîne toujours des carences secondaires : et l'analyse exacte des faits devient d'une difficulté inouïe.

3° Une carence réalisée (régime R.S.N. par exemple) et installée depuis longtemps, n'est pas totalement guérie par une surcharge subséquente en la vitamine déficiente. Le déséquilibre produit exige un temps très long pour disparaître : si même il le fait jamais.

3) LES TROUBLES DE LA REPRODUCTION DES PARENTS

a) CHEZ LA FEMELLE

Pour faciliter l'étude de l'influence du Régime synthétique sur la reproduction du rat femelle, nous diviserons cette reproduction en étapes successives et plus ou moins arbitraires, qui sont : 1) l'ovulation ; 2) la nidation ; 3) le développement embryonnaire et la gestation ; 4) la mise bas ; 5) la lactation ; 6) le sevrage.

Nous examinerons en détail chacune de ces étapes.

L'ovulation

Nous comprenons sous ce terme : la différenciation, la croissance, la maturation et la ponte de la cellule germinale femelle.

Nous ne savons que fort peu de choses pour le moment, sur la façon dont l'ovulation est touchée dans son ensemble ou dans son détail, dans le cas de l'alimentation au régime synthétique complet. Mais nous pouvons affirmer qu'elle l'est sûrement ; car le nombre des jeunes se réduit de plus en plus, et on arrive à la stérilité totale

Montagna (1950) décrit une atrésie de l'ovaire. P. Delost et T. Terroine n'ont signalé, jusqu'ici, aucune modification histologique caractéristique de l'ovaire chez les femelles carencées en biotine.

En tous cas, la stérilité s'installe d'une façon progressive chez la femelle au R.S.N., car le nombre des jeunes mis bas diminue rapidement dans les portées qui se succèdent.

La fécondation des ovules pondus est possible jusqu'à une carence expérimentale maximum de 35 jours, qu'elle porte sur l'un ou l'autre sexe ; tandis qu'un excès de biotine semble accélérer les pontes et abaisse fortement la mortalité chez les jeunes.

Nidation

Nous ne pouvons rien dire de certain sur la nidation. Elle est possible puisque des embryons se développent dans l'utérus. Est-elle aussi facile que chez les femelles normales, ou rendue plus délicate, avec un certain pourcentage de ratés expliquant la diminution du nombre de petits par portée ? Rien ne nous permet d'avoir une opinion fondée sur cette question.

Gestation

Les recherches de Marry (1920), de Nelson et Evans (1946) ont porté sur la rate inanitiée aussitôt l'accouplement. Ils ont signalé que dans ce cas, l'autolyse des fœtus est la règle. Mais si l'inanition n'est instaurée qu'après le 11^e jour de gestation, la grossesse continue sans mise bas prématurée. Quelques jeunes arrivent mort-nés, et les petits viables ont un poids inférieur à la normale.

Nos expériences ne sont pas comparables à celles-ci, car il n'y a pas inanition de la mère gestante, voulue et localisée dans le temps. Elle reste toujours au même régime depuis son propre sevrage.

On a depuis longtemps, comparé le fœtus d'une femelle gravide à un parasite dont la mère est l'hôte. Au point de vue alimentaire, les deux organismes se disputent les aliments disponibles. La mère les renouvelle en les prenant dans le milieu extérieur, et les élabore par la digestion. Le fœtus puise dans la lymphe et le sang maternels, les aliments élaborés et en spolie plus ou moins sa mère. Le plus souvent et dans le cas normal, celle-ci peut étaler cette saignée nutritive, jusqu'au moment de la mise bas d'un jeune sain, en général bien constitué et viable.

Mais si le régime alimentaire met les parents à la limite de la carence en biotine ou même les carence déjà, les phénomènes changent. Il n'y aura plus assez de biotine disponible pour les deux organismes, même si la mère mange davantage, parce que le jeune déséquilibre de plus en plus la ration à mesure qu'il grandit *in utero*. La mère accapare presque toute la biotine de la ration, car la gestation ne développe chez elle aucune tare de carence. Elle ne présente aucun symptôme de celle-ci jusqu'à la mis bas. Mais l'embryon, lui, est privé d'une partie de la vitamine indispensable à sa vie : et fatalement il meurt plus ou moins vite, et à un stade de croissance assez précis. C'est autour de la naissance que la mort survient très souvent.

Il y a évidemment des variations individuelles ; quelques embryons sont plus résistants ou mieux partagés. Ils sont sauvés par le lait maternel, aliment

spécial très élaboré et très équilibré. On peut donc dans cette hypothèse comprendre en partie les faits observés ; comprendre aussi plus ou moins l'effet salubre du R. B₂.

Les mort-nés si nombreux avec ce régime peuvent tenir à leur nombre élevé (8-10 jeunes) qui les met en carence mortelle aux alentours de la mise bas.

La compétition mère-fœtus joue dès le début de la gestation. Si dans les 10 premiers jours l'embryon est parasite sur sa mère, celle-ci peut facilement étaler sa spoliation alimentaire en mangeant davantage. Les besoins du fœtus deviennent de plus en plus grands à mesure qu'il se développe. La mère équilibre encore sa saignée nutritive jusqu'aux alentours de la mise bas ; mais les embryons souffrent de plus en plus, et meurent à la naissance, ou un peu avant ou un peu après.

Les faits ne cadrent donc pas exactement avec ceux que l'on constate dans la gestation des mères pondéralement sous-alimentées.

S'il y a hyponutrition dans le régime synthétique utilisé, elle porte sur une fraction particulière de la ration et non plus sur celle-ci toute entière. On peut alors expliquer les différences observées dans les résultats. Mais nous devons signaler que nous avons observé à plusieurs reprises, des signes de grossesse probable chez diverses femelles, signes qui ont brusquement disparu sans aboutir. Il y a eu sans doute résorption des fœtus.

Il faut maintenant envisager les faits sous un autre angle. On a montré que l'embryon des mammifères utilise 2 sortes d'éléments nutritifs.

Les uns sont des métabolites « matériau » qui servent à la construction des tissus nouveaux. Tels sont par exemple, l'azote, le phosphore, le calcium, le fer. Pour eux, le fœtus est prioritaire.

Les autres sont des métabolites « architecte » qui servent surtout à la différenciation des tissus. Citons la vitamine A, la riboflavine, l'iode. En bref, il y a des métabolites de croissance et des métabolites de différenciation. Pour ceux-ci, la mère est prioritaire.

Leur carence doit être précoce pour avoir un retentissement sur la vie embryonnaire (Ancel, 1950. Chimiotéragénèse). Chaque ébauche organique de l'embryon passe au cours de son évolution par une *phase de sensibilité tératogénique*, où elle répond à certains agents physiques ou chimiques, et provoque la formation de monstres plus ou moins viables.

R. Jacquot (1953) pense qu'il y aurait de même pour chaque ébauche une *phase de sensibilité carencielle*, où joue la déficience de tel ou tel métabolite architecte. Mais cette sensibilité particulière caractérise les premiers temps de la vie embryonnaire.

Dans les états hyponutritionnels chez le rat, l'autolyse des fœtus est la règle si la famine est réalisée avant le 11^e jour de la gestation. Le fœtus exige à cette période des agents de différenciation (métabolites architecte) ; mais la mère est prioritaire et les retient pour son usage exclusif. C'est l'avortement obligatoire.

L'inanition instaurée après le 11^e jour de gestation, le fœtus exige surtout des éléments nutritifs de croissance (métabolites matériau) Il est prioritaire et les prend dans les tissus de la mère, dont la gestation se poursuit.

Ce schéma est-il applicable aux femelles gravides de nos expériences ? Certes, comme nous l'avons dit, le R.S. est insuffisant, carencé légèrement au moins en 1 vitamine (Biotine), probablement en plusieurs autres aussi, et plus ou moins déséquilibré. Mais la déficience est continue depuis le sevrage de la première génération ; la ou les carences sont frustes et invisibles chez celle-ci. La gestation et la reproduction sont les meilleurs réactifs de ces avitaminoses.

D'autre part, les accidents de carence observés chez les jeunes (car les mères n'en présentent aucun) sont en grande partie ceux de la déficience en biotine ; mais ils ne sont pas purs. On peut soupçonner des troubles d'avitaminose A, B₂, etc.

Chez le rat mâle, la carence en vitamine A produit rapidement la dégénérescence de l'épithélium germinatif et la stérilité. Chez la femelle, il s'établit une sorte d'œstrus permanent qui a reçu le nom de *colpokératose* ; puis, ou bien les cycles disparaissent, ou bien, au contraire, ils reprennent. Dans ce cas, la fécondation peut avoir lieu, mais en général les embryons se résorbent. Dans les cas exceptionnels où la grossesse continue son cours, les jeunes arrivent morts-nés ou tarés. C'est un peu avant ou dans les premiers temps de la gravidité que les effets de l'avitaminose A sont les plus graves, au moment où l'embryon s'organise.

Or, la carence A peut atteindre la descendance en épargnant la mère, chez la vache, la truie. C'est tout à fait identique à ce que nous avons vu chez nos rats avec la biotine.

Chez la rate gestante, les vitamines B se comportent comme dans le cas d' inanition. Avant le 11^e jour de la grossesse, la carence amène la résorption des foetus ; après, elle retentit sur la santé des petits. L'état carenciel de la mère est à peine marqué.

En somme, dans les expériences de carence, on observe des faits tout à fait comparables à ceux que nous avons rencontrés dans nos recherches. Mais nous ne carencions pas volontairement nos animaux. Ceux-ci, selon toute probabilité, l'étaient par un régime synthétique que nous considérons à l'origine comme complet.

Il suffirait que les tares observées dans la descendance deviennent héréditaires, la carence étant supprimée, pour se trouver en présence de mutations provoquées, d'origine chimique et nutritionnelle.

En tous cas, il est très remarquable de voir les effets de certains oligo-éléments organiques très efficaces, hormones ou vitamines, agir puissamment dans la génération qui suit celle où on les a fait intervenir. Si l'on n'était pas averti, on croirait les modifications apparues d'origine interne et spontanée.

Mise bas

Elle ne présente aucun caractère particulier et s'effectue dans des conditions tout à fait normales. Aucun trouble n'apparaît dans son évolution physiologique. Elle a lieu sensiblement dans les délais habituels ; se déroule sans accident ni difficulté aucune. Par conséquent, les mécanismes physiologiques, hormonaux et hypophysaires qui la provoquent et la règlent, ne sont nullement perturbés.

Mais la mise bas se place à une période extrêmement critique pour les jeunes. En effet, les ratons viennent très souvent mort-nés ou mourants ; et très

souvent aussi ils décèdent dans les 48 heures qui suivent l'accouchement. Leur aspect à la naissance est très variable. Il n'est pas rare de voir naître des avortons morts, mais qui semblent normalement conformés. D'après ce que nous avons dit ci-dessus, on peut penser qu'ils ont reçu dans les 10 premiers jours de la gestation, les métabolites architecte nécessaires à la différenciation ; mais que les métabolites matériau leur ont manqué plus ou moins vite, entre le 10^e jour et la mise bas.

Dans d'autres cas, les jeunes naissent œdématisés ; soit morts ou mourants. De toute façon, l'œdème débute avant la naissance, à un moment difficile à préciser et sans doute variable. Mais il est toujours postérieur à la phase de différenciation, soit après le 11^e jour de la gestation.

Quelle est l'origine de cet œdème ? Il n'est guère possible de le savoir. On le rencontre dans diverses carences expérimentales du groupe B avec les mêmes signes que dans nos recherches ; accompagnant les symptômes d'avitaminose caractéristique de l'oligo-élément déficient, sans troubles nerveux. Est-il dû à des lésions rénales ? à des troubles sympathiques ou parasympathiques ?

Il y a de grandes chances pour que l'œdème qui apparaît soit de même origine et de même nature que les œdèmes de famine qui sont bien connus. En effet, nos animaux sont affamés, bien que très partiellement, par leur carence fruste.

L'œdème de guerre ou d'inanition est la conséquence d'une alimentation sans variété, trop riche en sel, trop pauvre en calories et en protéines, carencée en certaines vitamines, surtout B₁. Cette alimentation déficiente provoquerait une hypoalbuminose des cellules et du plasma sanguin. Il en résulterait une séparation de l'eau et de ses fixateurs protéiniques ; d'où accumulation de sérosités œdémateuses dans les tissus. Il se produit en même temps des lésions capillaires, origine de pétéchies et suffusions sanguines.

Or, souvent chez nos jeunes mort-nés, on observe des pétéchies plus ou moins marquées ; certains viennent vivants avec les mêmes stigmates et meurent en 2 jours. Quelques-uns, très rares, sont viables et guérissent. Les suffusions sanguines sont un symptôme de maladies souvent mortelles, symptôme qui apparaît *in utero*. Il est vraisemblable que ces pétéchies sont liées à des troubles capillaires, d'origine carencielle ; peut-être aussi à des lésions du système nerveux sympathique.

Lactation

Les femelles mises au régime synthétique B₂, et dont les jeunes vivent, ne manifestent aucun trouble visible dans leur sécrétion lactée. Les ratons, en effet, poussent d'une façon normale jusqu'au sevrage. Mais il n'en est plus de même pour les femelles de la génération F₁, toujours au même régime. Dans 80 % des cas, leur progéniture (génération F₂), née en excellent état dépérit à partir du 15^e jour, le plus souvent, et meurt d'inanition. C'est la conséquence du tarissement du lait de leur mère dont la mamelle retourne au repos. Parfois même, il semble qu'il n'y ait aucune montée laiteuse après la mise bas, ou très insuffisante.

On observe ce fait aussi bien chez les femelles élevées au régime simple, que chez celles nourries au régime à dose doublée de biotine ; aussi bien chez les femelles des générations F₁ que chez celles des générations F₂.

Si l'on s'aperçoit à temps de la sécheresse de la mamelle, on peut tenter de mettre les ratons, en partie élevés, au lait de vache. En règle générale, ce nouveau régime produit un choc alimentaire brutal, qui provoque la mort des nourrissons avec troubles digestifs graves.

On n'observe pas ces faits si l'on reporte à l'alimentation naturelle normale des adultes élevés depuis toujours et même depuis 2 générations au régime synthétique. Il y a bien un choc, mais que l'animal surmonte régulièrement.

La lactation normale provoque une carence légère de la mère en biotine. Or, le régime synthétique complet simple est déjà carencé. La lactation devrait donc aggraver cette carence primaire. Le fait-elle d'une façon visible ? Il ne le semble pas pour la génération parentale. On pourrait penser que c'est peut-être là l'origine de la sécheresse de la glande mammaire des générations F_1 . Mais ce n'est pas sûr, car le régime B_2 n'empêche rien.

On sait que le développement et la physiologie de la mamelle sont des phénomènes d'une complexité considérable, régis par des facteurs hormonaux, endocriniens et nerveux intriqués. Ils varient d'ailleurs plus ou moins avec les espèces. Nous pouvons en donner une évolution très schématique, comme suit.

Dans la phase impubère, la glande n'existe que sous forme d'une ébauche de canaux galactophores ; dans la période pubère, il y a développement des canalicules ; la poussée des acini glandulaires se produit pendant la période gravidique. Celle-ci est suivie d'une période lactogène avec déplissement des acini, expulsion du lait. Enfin, se produit une régression temporaire ou définitive de l'organe lactogène.

Ce sont des facteurs hormonaux, ovariens surtout, qui provoquent le développement morphologique de la glande mammaire. C'est pourquoi celle-ci s'accroît fortement au moment de la puberté. Mais l'épanouissement total n'est réalisé qu'au moment de la gravidité, lorsque les hormones placentaires et du corps jaune gestatif interviennent à leur tour.

Cette préparation de la mamelle chez la lapine, est effectuée par 2 glandes efficaces. Il faut, en effet, un ovaire (et ensuite le placenta) sécrétant la folliculine et la progestérone en proportions convenables. Ces deux hormones interviennent au cours de la gestation normale pour conditionner correctement la glande mammaire. Mais les hormones ovariennes ont besoin de l'hypophyse pour agir.

D'après Turner, la folliculine injectée à une femelle castrée agit sur son hypophyse qui secrète un facteur mammogène I. Celui-ci agit directement sur la glande mammaire ; de même la progestérone provoque la sécrétion hypophysaire d'un facteur mammogène II, qui n'agit que sur la glande mammaire préparée par le premier facteur. Cette théorie a été combattue ; mais il est incontestable que l'hypophyse joue un rôle.

On admet actuellement que 3 facteurs au moins sont en jeu : 1 ovarien à folliculine, 1 ovarien à progestérone, 1 hypophysaire.

Chez la rate, l'hypophyse n'est plus nécessaire à partir d'un certain stade de la gestation. Le placenta agit directement sur les corps jaunes gestatifs par ses hormones, et les corps gestatifs à leur tour, interviennent sur la glande mammaire.

Il semble bien que tout ce déterminisme complexe du développement de la

mamelle, ne soit pas dérégulé d'une manière visible chez les parents nourris à nos régimes. En effet, les mères sont capables d'élever leurs jeunes, comme dans les conditions naturelles. Il ne l'est guère non plus chez les femelles des générations F_1 et F_2 , dont les glandes mammaires entreront en sécrétion à la parturition ; mais nous n'avons pas contrôlé si leur volume est normal.

La glande mammaire prête à fonctionner grâce aux facteurs précités qui interviennent pendant la gestation, va travailler après la mise bas, et on peut distinguer 2 stades physiologiques successifs : *la montée laiteuse ou lactogénèse, et l'entretien de la lactation ou galactophorèse.*

Cette dernière peut se diviser à son tour en 2 étapes : a) la sécrétion ou *galactopoïèse*, et b) la *vidange des acini* ou expulsion du lait.

La montée laiteuse résulte de l'intervention d'un facteur hypophysaire bien connu : la *prolactine* qui est sécrétée abondamment après la parturition. A ce moment la progestérone, produite par les corps jaunes gestatifs, disparaît brusquement. Or, c'est une substance qui bloque le lobe antérieur de l'hypophyse. Cette inhibition est levée d'un seul coup et la prolactine est produite en abondance.

Il ne semble pas que ce mécanisme soit détruit chez nos rates aux régimes synthétiques. Les femelles parentales élèvent leurs petits ; les femelles F_1 et F_2 commencent à les nourrir et assurent leur développement dans les premiers jours. Mais il se peut que la montée laiteuse soit diminuée comme le montrent les portées nombreuses qui semblent souffrir dès le début par nutrition insuffisante. Peut-être y a-t-il production affaiblie de prolactine par la préhypophyse.

L'entretien de la sécrétion lactée résulte par voie réflexe, de la succion des mamelons par les jeunes. Cette succion excite l'hypophyse qui continue à produire de la prolactine par son lobe antérieur, prolactine qui agit sur les mamelles. Mais, de plus, le lobe postérieur hypophysaire excité de la même manière, sécrète de *l'ocytocine* qui provoque la vidange des acini et l'expulsion du lait. Il y a donc 2 réflexes neuro-endocriniens intriqués, à même point d'origine (mamelon) qui interviennent dans l'entretien de la lactation. L'un maintient la sécrétion lactée ; l'autre provoque le rejet du liquide produit.

Telles sont, très brièvement résumées et quelque peu schématisées les conceptions actuelles des mécanismes essentiels qui déterminent et règlent la sécrétion lactée chez la vache prise comme type de mammifère.

Elles vont nous servir pour essayer d'interpréter nos expériences.

Les régimes utilisés permettent la gestation et par suite les sécrétions ovariennes de folliculine et de progestérone. La mise bas élimine celle-ci et l'inhibition de la sécrétion de prolactine hypophysaire est levée. Il y a montée laiteuse, mais insuffisante et peu durable, malgré la succion vigoureuse des mamelons par les jeunes qui vont jusqu'à provoquer des mammites chez leur mère. Il y a des raisons de croire à une sécrétion insuffisante de prolactine ; mais surtout que *l'hypophyse ne répond plus au réflexe neuro-endocrinien de succion*. Elle est gravement touchée par la carence larvée en biotine (et autres vitamines).

Il semble bien que les régimes synthétiques utilisés provoquent des troubles, soit hypophysaires dans les métabolismes intermédiaires aboutissant à la sécrétion de prolactine ; soit nerveux, touchant les réflexes neuro-endocriniens.

Dans le premier cas, la sécrétion de prolactine devient insuffisante dès la mise bas ; et, en outre, n'est plus entretenue par les tétées auxquelles l'hypophyse devient insensible.

Si ces conclusions sont correctes, on devrait pouvoir entretenir la sécrétion du lait, en injectant de la prolactine aux mères F_1 et F_2 qui viennent de mettre bas.

Mais nous avons des raisons de penser que les dérèglements endocriniens débutent dans la grossesse. L'ovaire, le placenta et le corps jaune deviennent plus ou moins insuffisants dans leurs sécrétions et leurs influences réciproques. Par contre coup, l'hypophyse est touchée et ses altérations deviennent plus visibles, car son travail physiologique persiste plus longtemps.

Sevrage

Le sevrage est aussi une période critique pour les jeunes rats ; mais elle est beaucoup moins grave que les environs de la naissance. Il y a un choc alimentaire dont les conséquences sont surtout visibles dans les lignées au régime simple.

Tous les accidents de la F_1 diminuent dans la F_2 , en même temps que les périodes critiques se déplacent. C'est le moment de la naissance qui est le plus meurtrier (15,5 % de mort-nés et 45 % de morts en 2 jours ; au total 60,5 %). En outre, dans les lignées nourries au R.B₂, les troubles que nous avons énumérés ci-dessus apparaissent nettement moins graves et quelque peu modifiés.

b) CHEZ LE MALE

Dans ce sexe, on observe les accidents directs que nous connaissons. Ils sont accompagnés des altérations du testicule et des éléments de la lignée germinale que P. Delost et Th. Terroine ont décrits dans la carence en biotine et que nous avons résumés dans notre précédent travail. Rappelons-les brièvement.

On peut distinguer 3 phases dans les altérations de la glande mâle : 1) ralentissement de la croissance, absence de spermatozoïdes, très faible activité de la gonade ; 2) reprise de la croissance, de la spermatogénèse ; 3) régression du poids testiculaire, atrophie des tubes séminifères. La glande interstitielle est fortement touchée.

La carence en biotine bloque plus ou moins le développement post-natal et la stimulation du tractus génital. Les vésicules séminales restent petites, ainsi que le canal déférent. Les épithéliums prostatique et séminal se maintiennent au repos ; sauf une excitation passagère vers la 7^e semaine de carence. Il semble que la glande interstitielle soit à l'origine de ces troubles ; car ses altérations cytologiques sont particulièrement visibles, et son activité indécélable. Il y aurait une déficience dans la sécrétion de la testostérone, ce qui explique l'arrêt du développement du tractus mâle ; mais il n'y a pas abolition totale de cette sécrétion, qui présente des crises. Selon leur seuil de réceptivité, les diverses régions de l'appareil mâle réagissent plus ou moins à ces variations dans la production d'hormone. L'épithélium de l'épididyme, très sensible, réagit fortement ; celui du canal déférent moins ; celui des vésicules séminales pas du tout.

Il y a une atteinte très précoce et simultanée de la lignée germinale et de la glande interstitielle ; mais elle n'aboutit pas à l'atrophie totale du testicule et

de l'appareil reproducteur. Les effets sur les 2 parties de la glande reproductrice sont dissociables. Les tubes séminifères produisent longtemps de nombreux spermatozoïdes, dont la vie n'est peut être pas assurée par les sécrétions tubulaires altérées où ils se trouvent.

Les troubles observés sont-ils la conséquence directe d'une altération du testicule ou la conséquence indirecte d'une altération de l'hypophyse ? Les auteurs entreprennent des recherches nouvelles pour répondre à cette question.

Mais nos expériences de carence en biotine apportent quelques renseignements complémentaires. Nous savons que la stérilité complète définitive s'installe au bout de 35 jours au plus d'avitaminose.

Les troubles dans la descendance des mâles carencés, quand il y en a une, sont moins graves que dans le cas de la femelle. Quelques ratons arrivent au sevrage, pour les carences paternelles de 8 et 15 jours au maximum.

Les mâles sont nettement plus sensibles que les femelles. Leurs accidents apparaissent plus vite, sont plus nets et plus profonds.

4) LES TROUBLES DANS LA GENERATION F₁

a) Dans la vie somatique

Après les hécatombes de la gestation et des 2 premiers jours qui suivent la naissance, les jeunes rescapés présentent une série de troubles jusque l'âge adulte.

Ce sont les accidents typiques de la carence en biotine que les auteurs ont signalés depuis longtemps et profondément étudiés.

Ils apparaissent en règle générale dans l'ordre suivant : cutanés (dépilation), oculaires (lunettes), nutritifs (amaigrissement), neuro-moteurs (perchage, harper, démarche kangourou) ; nerveux (paralysies, paraplégies) ; ces différentes étapes se chevauchent d'ailleurs plus ou moins.

En cas de guérison, ils disparaissent dans l'ordre inverse ; la peau et les phanères sont le plus sensibles ; touchés les premiers, ils guérissent les derniers.

Le perchage n'est pas mentionné dans la littérature que nous avons compulsée. Il semble un symptôme spécial visible seulement dans une génération F₁ carencée ; de même l'ulcération de la lèvre inférieure, le trismus orbiculaire des lèvres et la pigmentation du pénis.

L'ulcération de la lèvre inférieure est connue chez le rat dans la carence en vitamine B₂.

Nous devons en outre noter 2 faits importants :

1° Dans une même portée, on observe parfois un synchronisme très frappant dans l'apparition des accidents. Le même jour, tous les jeunes montrent une lare nette et typique. Il faut en conclure que tous les individus sont identiques entre eux, présentent la même composition physicochimique et par suite subissent une évolution rigoureusement déterminée.

On peut sans doute s'exprimer autrement et dire que les jeunes possèdent tous la même constitution génétique et par suite se comportent tous de la même manière.

2° Parfois, dans une portée très touchée par des accidents plus ou moins graves, on voit un individu tout à fait normal, d'apparence florissante, qui tranche sur la misère physiologique de ses frères et sœurs. Il faut en conclure que cet individu n'a pas la même composition physico-chimique que les autres : ou en d'autres termes, qu'il possède une constitution génotypique différente.

Une autre hypothèse peut encore être mise en avant. Les jeunes malades résulteraient d'un œuf amphimixique produit par un spermatozoïde altéré : l'individu sain proviendrait d'un œuf parthénogénétique simplement activé par un élément mâle très dégradé.

C'est une suggestion de cet ordre qu'autrefois, Y. Delage a mise en avant, pour tenter d'expliquer pourquoi chez l'homme, certains pères alcooliques ont tantôt des enfants parfaitement normaux, tantôt une progéniture rachitique et dégénérée.

Rien de positif ne nous permet de choisir entre ces diverses hypothèses.

b) Dans la vie génitale et la reproduction

Les troubles somatiques chez les parents initiaux, élevés aux régimes synthétiques sont pratiquement nuls. Par contre, ils sont très graves chez leurs descendants comme nous venons de le rappeler, et ils se rapprochent beaucoup de ceux que l'on observe dans la carence en biotine. Il y a donc un contraste très saisissant dans l'évolution des 2 générations.

Par contre, la reproduction ne montre pas une telle différence. Elle présente dans les deux cas des analogies très étroites. Il y a diminution de la fécondité et très vite la stérilité s'installe, ce qui conduit à la disparition totale des lignées. Les animaux qui parviennent à l'âge adulte se reproduisent fort mal. On a beaucoup de difficultés à obtenir des générations F_2 dans le cas du R.S.N. ; mais plus de succès avec le régime à dose double de biotine. Tous ces faits montrent sans ambiguïté que les fonctions de reproduction sont les plus sensibles à la carence en biotine ; sans doute par l'intermédiaire de l'hyppophyse.

Remarquons pour finir que les 2 sexes s'attirent mutuellement comme dans les générations normales.

5) INFLUENCE DE LA SURCHARGE EN BIOTINE (R. B₂ N.)

Nous avons déjà indiqué que le régime à dose doublée de biotine diminue les accidents mortels et permet d'obtenir des générations F_1 plus riches et plus faciles à conduire à l'âge adulte. Mais la proportion des morts précoces autour de la naissance est considérable. Le cap des trois premiers jours franchi, la mortalité devient très faible, pratiquement nulle. Les adultes obtenus ont leur fécondité très améliorée en qualité et en quantité.

Les effets de la surcharge en biotine sont de 2 sortes :

- a) elle agit sur les troubles somatiques ;
- b) elle améliore les fonctions de reproduction.

Dans le premier cas, on sait que cette surcharge ramène vite à la normale les éléments de la dépense azotée totale, sauf en ce qui concerne la créatine. Ces résultats sont surtout nets en métabolisme endogène ; moins visibles en métabolisme exogène.

D'autre part, la biotine en excès favorise la synthèse des acides gras et leur mise en réserve.

Ces deux séries d'effets suffisent pour faire comprendre l'amélioration spectaculaire de l'état général des animaux carencés, traités par une forte dose de biotine.

Mais cependant les troubles ne sont pas abolis. Ils changent d'ailleurs quelque peu, et ne sont pas absolument superposables à ceux que l'on observe dans les générations F_1 et dans la carence pure en biotine. Tout se passe comme si d'autres vitamines intervenaient plus ou moins ; comme s'il y avait un déséquilibre réalisé entre les vitamines présentes, d'où des accidents nouveaux.

On sait depuis longtemps que les effets des oligo-éléments nutritionnels efficaces dépendent non seulement de leur présence, mais encore de leur dose, de leurs rapports entre eux et avec les autres constituants du régime alimentaire au moment où ils interviennent. Il y a des périodes sensibles et d'autres réfractaires. Il semble bien que nos expériences démontrent une fois de plus, l'importance de ces notions bien connues.

Mais, d'autre part, le déséquilibre vitaminique apparaît comme beaucoup plus grave dans la F_1 que dans la F_2 , pourtant au même régime alimentaire, aussitôt la période de carence expérimentale terminée.

Tout se passe comme si la mise en carence produisait un choc nutritionnel qui se transmet à la descendance, où il évolue et s'aggrave fortement.

Ce choc par déséquilibre va se poursuivre en s'atténuant au moins pendant 2 générations, nourries au régime B_2 , donc surchargé en biotine. La reproduction se restaure, les troubles diminuent, les accidents cutanés légers persistent les derniers.

Parmi les accidents, on en voit (lunettes, neuro-moteurs, nerveux) qui disparaissent très vite, et ne réapparaissent jamais.

Les rats de nos expériences sont certainement atteints de carences larvées lorsqu'ils sont au R.S.N. Ils sont en état de faim chronique et partielle, bien qu'on leur fournisse un excès de nourriture. Les carences occultes se révèlent dans les altérations qualitatives et quantitatives de la reproduction, et dans les troubles des générations F_1 , qui sont surtout, mais non exclusivement, ceux de la carence en biotine. La preuve en est que le régime B_2 ne les guérit pas tous complètement. Au reste, il en fait surgir d'autres par un déséquilibre inverse.

La faim occulte due au régime synthétique que nous avons employé, est bien connue chez l'homme, où les populations sous ou mal alimentées sont considérables. C'est la forme la plus typique et la plus commune de la faim humaine. Elle fait des victimes innombrables et résulte des facteurs qui jouent dans nos recherches : régime alimentaire trop monotone ; aliments trop purs ; rations déséquilibrées, peut-être incomplètes (protides) ; ou par absence d'oligo-éléments organiques ou minéraux inconnus.

Il se peut que l'insuffisance en protéines soit révélée par l'adélphophagie, le cannibalisme et les œdèmes des jeunes.

Nous avons déjà dit l'essentiel sur l'action très améliorante de la surcharge en biotine sur les fonctions de reproduction et nous n'y reviendrons pas.

6) LES TROUBLES DANS LES GENERATIONS F₂

En ce qui concerne les rats soumis au régime synthétique à biotine double, les troubles somatiques sont nettement affaiblis. Nous les avons exposés en détail dans notre premier article (p. 31-32 ; tableaux 3 et 4).

De même, la reproduction est bien améliorée (*loc. cit.*) mais les femelles verront leur sécrétion lactée tarir dans les mêmes conditions que chez celles des générations F₁.

7) GENERATIONS CARENCEES

Lorsqu'on ajoute aux effets des régimes synthétiques, ceux d'une carence volontaire de durée définie soit du mâle, soit de la femelle, on aggrave les troubles observés comme nous l'avons publié dans notre 2^e article. Mais, de plus, on peut tirer des faits des conclusions qui ne sont pas dénuées d'intérêt.

Dans le cas du régime simple, 8 jours d'avitaminose suffisent pour altérer la reproduction. La fécondité diminue et les jeunes ne sont pas viables.

Dans le cas du régime B₂, la reproduction des animaux est toujours nettement améliorée et l'on peut atteindre 60 % de sevrages pour une carence du mâle de 8 jours.

Les troubles de carence et de reproduction s'inscrivent dans la descendance, et l'on peut les suivre au moins pendant 3 générations ; même si la carence parentale terminée, on restitue un régime à biotine double.

Les expériences à carences progressives que nous avons effectuées, permettent de se faire une idée approximative de la résistance des gamètes à l'avitaminose ; de l'évolution des troubles dans les générations retournées aux régimes synthétiques bien longtemps après la fin des carences parentales ; de la durée des stigmates dans la descendance.

8) LES REGLES GENERALES DES ACTIONS VITAMINIQUES

A la suite de cette étude des troubles observés dans nos expériences et d'après ce que l'on sait sur les diverses avitaminoses, il nous paraît possible de tenter de dégager quelques règles générales concernant l'apparition et l'évolution des carences.

Pour qu'une avitaminose apparaisse, il faut toujours un certain temps que nous pourrions appeler un temps de *latence*. Sa durée dépend de l'importance des effets de la vitamine ; de son absence partielle ou totale dans la ration ; des réserves vitaminiques que l'animal peut avoir, dans certains cas, accumulées dans ses tissus ; de la présence d'éléments vicariants.

Il peut apparaître une carence aiguë, avec troubles graves, évoluant rapidement ; ou une carence chronique, larvée, avec des accidents moins brutaux, plus étalés dans le temps. Elle peut même parfois s'équilibrer et permettre une vie diminuée, mais longue.

Il faut que l'importance de l'avitaminose atteigne un certain seuil général pour produire la totalité des accidents caractéristiques. Mais dans l'organisme,

tous les organes et tissus n'ont pas la même sensibilité ; ils s'échelonnent selon une hiérarchie précise. Les organes réactionnels sont des *effecteurs* dont chacun possède un seuil particulier, exige une baisse spéciale du taux de vitamine pour donner une réponse. Celle-ci est caractéristique de l'organe touché.

Un effecteur donné ne présente pas une sensibilité constante à l'avitaminose. Elle varie dans des proportions considérables ; de l'insensibilité totale (périodes réfractaires) à une hypersensibilité considérable. Ces variations semblent dues à l'intervention d'autres vitamines synergiques ou antagonistes. Jamais une vitamine ne produit une action simple ; une carence est toujours plus ou moins complexe ; lorsqu'elle guérit, certains effecteurs sont quelque peu modifiés et ne retournent pas à leur état d'origine ; il reste des tares permanentes qui, dans certains cas, peuvent devenir héréditaires.

Ces règles que nous venons de passer en revue, apparaissent dans leurs effets, comme l'image négative de celles que l'étude des hormones a mises en évidence. Les effets des carences sont destructeurs, ceux des hormones sont constructeurs. En fait, les deux séries d'oligo-éléments vitamines et hormones, interviennent dans les processus métaboliques de la même manière générale.

L'enfance est une précarence en hormones sexuelles ; la ménopause une carence sénile en ces mêmes hormones, qui aboutit à un nouvel équilibre métabolique, compatible avec une vie prolongée.

Ni chez les hormones sexuelles, ni chez les vitamines il n'y a de spécificité absolue ; mais celle des hormones est plus stricte.

Les enzymes peuvent également se rapprocher des substances précitées ainsi que les oligo-éléments minéraux.

En fait, tous ces corps très efficaces dans les phénomènes métaboliques, obéissent à des règles générales du même type, sinon identiques. La nutrition cellulaire repose sur des lois biochimiques relativement simples, dont les agents efficaces sont des réactifs très puissants, à très faibles doses. Ils peuvent être actifs soit par excès, soit par défaut ; ce qui conduit à des organismes différents. La vie normale et saine réside dans leur équilibre ; d'où la nécessité dans la cellule de moyens auto-régulateurs puissants.

9) HEREDITE DE LA CARENCE

a) RAPPEL DES FAITS

Nous avons vu que le R.S.N. ne laisse apparaître aucun trouble chez les animaux qui le subissent. Ils croissent normalement, très sains en apparence et se reproduisent. Mais leur reproduction étudiée de près se montre fortement touchée dans sa quantité et sa qualité. Le nombre des jeunes est très réduit et décroît avec les portées successives ; jusqu'à la stérilité totale vers la 3^e mise bas. Les rats de la F₁ manifestent des troubles de carence en biotine ; et cette avitaminose n'est révélée que dans la progéniture. Celle-ci donne rarement une descendance au 2^e degré, qui est toujours carencée.

Par conséquent, le régime synthétique est trop pauvre en biotine, mal équilibré en vitamines ; et ce sont les fonctions de reproduction qui à peu près seules, sont altérées chez les parents. Cette carence occulte se transmet et s'aggrave chez les F₁ qui sont pratiquement stériles ; il n'y a pour ainsi dire pas de F₂ viable.

Il semble donc que le mélange des gamètes femelle et mâle donne un œuf dont le chimisme est modifié, en ce sens qu'il ne peut aboutir à des animaux sains. Chez les 2 parents, le métabolisme des gamètes n'est pas touché de la même manière ; ce qui n'est pas pour surprendre, les 2 sexes n'ayant ni la même biochimie, ni la même physiologie. Tout se passe comme si chacun d'eux était capable de vivre avec le régime synthétique bien que d'une sensibilité différente à la carence. Les mâles sont toujours plus touchés.

La fécondation mélange 2 cellules dont les compositions, sous l'influence de la carence en biotine, sont incompatibles dans certaines parties plus ou moins importantes, d'où les troubles de la F_1 et des générations suivantes. Ajoutons que la gestation amène d'autres altérations, et nous pourrions comprendre la destruction des lignées.

La gestation produit toujours des troubles de la physiologie normale ; troubles que la femelle gravide étale dans les conditions habituelles, en « mangeant pour deux ». Nous avons vu que la compétition mère-fœtus est sévère et varie avec le temps et la nature des aliments. Dans les 11 premiers jours, la mère est prioritaire pour les métabolites-architecte ; dans les 15 derniers jours, c'est le fœtus qui a la priorité pour les métabolites-matériau. S'il y a déjà une carence occulte, elle s'aggrave fatalement chez les femelles gravides et devient alors évidente par ses effets.

On se rend compte ainsi pourquoi la reproduction apparaît comme un révélateur de carences secrètes et invisibles chez les adultes.

L'étude histologique des organes reproducteurs et des gamètes qu'ils produisent, montre qu'ils sont altérés très vite dans la carence en biotine. C'est surtout pour le testicule et la spermatogénèse, que les documents sont le plus précis ; mais l'ovule est également touché. On peut voir en toute netteté que la cellule germinale est dégradée aussi bien dans son cytoplasme que dans son noyau. La chromatine est modifiée d'autant plus profondément que la carence est plus longue, et cela concerne aussi bien l'hétérochromatine que l'euchromatine. Ceci nous permet de comprendre sans difficulté, les troubles des métabolismes de l'œuf et par suite les accidents de la gestation, de la mise bas et de la vie post-natale. Mais cela nous incite à penser aussi que l'on doit pouvoir observer des accidents de la transmission héréditaire des caractères normaux, et sans doute créer des tares transmissibles à la descendance. Et nous sommes amenés à poser le problème de modifications possibles du génotype de l'espèce, par des carences de vitamines bien choisies et bien maniées. Peut-on provoquer chez le rat, par la carence en biotine, des mutations d'origine nutritionnelle ? Si oui, peut-on les diriger dans un sens déterminé à l'avance ; créer à volonté, des races et des espèces nouvelles ? Actuellement, nous n'en sommes pas là ; mais que nous réserve l'avenir ?

Quoi qu'il en soit, il est hors de doute que certaines carences ont produit au cours des temps passés et produisent encore parfois sous nos yeux, des *mutations fortes* dont l'origine est reconnaissable. Elles conduisent à des races nouvelles que l'on peut fixer par sélection. On les rencontre chez les animaux d'élevage par suite d'avitaminoses comme le rachitisme, et elles se reproduisent de temps en temps dans des pays très éloignés les uns des autres. C'est le cas des chiens bassets, des moutons ancons, des bouledogues, des bœufs nâtos, etc.

Chez les végétaux, ce sont surtout des carences ou des excès en certains oligo-éléments minéraux qui semblent intervenir.

Nous n'avons pas réussi dans nos expériences à créer des tares bien définies dues à la carence en biotine, à les fixer dans certains individus sélectionnés et à les faire passer régulièrement dans la descendance. Mais rien ne dit qu'on ne puisse y parvenir un jour.

Au surplus, nous éprouvons quelque répugnance à faire intervenir, pour le moment du moins, les hypothèses habituelles et les raisonnements des généticiens. Il est toujours facile de créer des gènes théoriques pour « rendre compte » (?) des faits obscurs. Mais ce sont fort souvent des créations purement verbales, qu'on peut d'ailleurs représenter par des symboles de type algébrique. Ce détour permet de doter les gènes d'aptitudes acrobatiques bien remarquables.

De telles hypothèses sont pour nous beaucoup plus dangereuses qu'utiles, en ce qui concerne nos recherches et nos résultats. Nous n'en parlerons que fort peu, pour mémoire en quelque sorte.

b) TRANSMISSION HEREDITAIRE

Dans les carences en vitamines polyvalentes du type de la biotine, les difficultés pour obtenir des modifications héréditaires sont très grandes.

En effet, comme nous l'avons signalé à maintes reprises, les fonctions de reproduction sont les premières et les plus gravement touchées. La descendance est très appauvrie, de moins en moins viable, et très vite la stérilité complète s'installe. Il ne saurait y avoir d'hérédité s'il n'y a pas d'héritiers. La carence totale en biotine conduit à la destruction rapide des lignées. Il faudrait donc produire une carence incomplète, chronique, capable cependant d'effets morphogènes caractéristiques et visibles ; mais permettant encore une reproduction suffisamment abondante de jeunes viables et eux-mêmes fertiles.

Nous avons pu dans nos recherches, réaliser en partie ces desiderata. Mais il a surgi une difficulté nouvelle : les mères F_1 et F_2 ont une sécrétion lactée qui tarit d'une façon prématurée, et les jeunes, par ailleurs apparemment très sains, meurent d'inanition. Les lignées disparaissent de ce fait.

La transmission héréditaire des tares produites par la carence en biotine est donc extrêmement difficile au travers des générations, car celles-ci sont rares et fournissent, en fait, un nombre d'individus trop faible, pour qu'on puisse obtenir des données statistiques et numériques valables.

Pour tourner en partie ces difficultés, nous avons ramené à la nourriture naturelle, un certain nombre de rats soumis au régime synthétique normal ou à biotine double depuis une ou deux générations, carencés ou non.

Nous espérons rétablir une reproduction voisine de la normale, et peut-être aussi, voir naître au milieu des jeunes abondants, quelques individus avec des tares attribuables à la carence en biotine des générations précédentes. Nous pensions pouvoir les isoler et les fixer par sélection persévérante.

Nous voulions voir si, malgré leur faible durée, de multiples difficultés d'élevage, nos expériences avaient pu conduire à des mutations fixables d'origine nutritionnelle.

En d'autres termes encore, la carence en biotine est-elle capable de retentir sur le génotype et de modifier plus ou moins le patrimoine héréditaire ? Peut-elle muter des gènes ?

Pour toutes les raisons exposées ci-dessus, nous avons abouti à un échec. Mais cependant, nos recherches dans cette direction ont tout de même porté quelques fruits. Le retour de nos sujets au régime alimentaire normal a restauré instantanément la reproduction aussi bien en quantité qu'en qualité.

La conclusion, au moins provisoire, qui découle de ces faits, c'est que les régimes synthétiques utilisés dans les conditions de temps et de durée où nous avons opéré, ne sont pas capables de modifier le patrimoine héréditaire des rats soumis à nos recherches.

L'influence très nette du R. B₂ paraît bien montrer qu'il n'y a pas mutation induite par le R.S.N., et qu'il ne semble pas que nous puissions invoquer une modification du génotype par celui-ci.

Au surplus, le nombre considérable de mort-nés ou de morts dans les premiers jours après la naissance, pourrait conduire à des interprétations du type de celles qu'emploient souvent les généticiens. On pourrait imaginer des *gènes léthals* gamétiques amenant le décès des jeunes à l'état homozygote. Ils seraient créés par le R.S.N. dans les 2 sexes ; aboutiraient à des embryons non viables. Ceci contredit les faits exposés précédemment et implique des mutations d'origine nutritionnelle.

Dans certains cas, en particulier avec un régime à double dose de biotine, une partie de ces *gènes léthals* serait compensée, d'où l'amélioration de la descendance.

Lorsque dans une portée misérable, un seul individu serait normal et florissant, cela tiendrait aux hasards de la fécondation et à la neutralisation d'un gène léthal chez au moins l'un des parents. Le raton sain serait hétérozygote pour le gène considéré, d'où la possibilité de sa survie et de son développement normal.

Ces hypothèses semblent fort peu satisfaisantes. Leur vérification expérimentale apparaît comme très difficile, sinon impossible, et sans valeur explicative réelle.

Nous leur préférons, de beaucoup, les théories qui s'appuient sur les données précises de la biochimie contemporaine et la physiologie de la nutrition.

Les idées actuelles des généticiens considèrent que les gènes commandant les caractères sont des nucléoprotéines qui sont reliées à ceux-ci par une chaîne plus ou moins longue et plus ou moins compliquée de réactions successives se commandant l'une l'autre. Dans cette chaîne réactionnelle métabolique, les vitamines jouent un rôle fondamental et dérivent souvent plus ou moins des acides nucléiques. Ce sont des éléments essentiels qui catalysent les réactions, et la biotine est une des substances les plus importantes. On conçoit très bien que sa présence et sa concentration jouent un rôle capital dans le déroulement correct des réactions successives qui conduisent au métabolisme normal et à l'expression des caractères morphologiques corrects. Il est moins probable, mais non exclus, qu'elle agisse directement sur le gène lui-même, pour produire une mutation génique. S'il en était ainsi, la biotine apparaîtrait comme un agent chimique de mutations qu'on pourrait diriger dans un sens défini à l'avance.

D'autre part, la vitamine agit sans aucun doute sur les chaînes intermédiaires. Si les modifications se transmettent à la descendance, on aurait des caractères acquis héréditaires au sens Lamarckien, et persistant plus ou moins longtemps chez la descendance. Ce seraient alors des *modifications durables* du type de celles qui ont été signalées par Jollos.

D'une façon comme d'une autre, les vitamines et les carences apparaissent donc comme des agents dont les effets devraient être étudiés avec soin au point de vue de l'hérédité.

Rappelons que chez la *Drosophile* élevée à un régime standard, la carence en biotine produit à la fois des somations fugitives, des modifications durables, des phénocopies et des mutations vraies.

Tout cela démontre les actions multiples et complexes de certaines vitamines polyvalentes, et le rôle qu'elles ont pu jouer et jouent encore sans doute dans l'évolution des races et des espèces. En tous cas, il est certain que l'étude de leurs effets au travers des générations conduira à des résultats d'un très grand intérêt dans de multiples directions.

Dans un autre ordre d'idées, la paléontologie démontre que les formes vivantes, très souvent, disparaissent tout à coup, après s'être épanouies en types disparates et variés. On a essayé d'interpréter cette extinction rapide, par des causes et interventions physicochimiques, météorologiques et biologiques les plus variées et les plus extraordinaires. Ce sont le plus souvent des hypothèses en l'air, peu vraisemblables. Les faits ne se comprendraient-ils pas mieux en admettant l'apparition d'une carence larvée en une vitamine polyvalente ? En 2 ou 3 générations, comme nos expériences l'ont montré, la stérilité complète s'installe et les lignées s'éteignent. Et ainsi, les carences interviendraient non seulement dans les transformations morphologiques des espèces et des races, mais aussi dans leur disparition brusque.

BIBLIOGRAPHIE

Il n'est pas question de donner ici toute l'immense bibliographie qui concerne les rapports de la biotine et du rat. Nous nous contenterons d'un résumé très succinct, comprenant les travaux classiques les plus récents. Ils possèdent pour la plupart une importante littérature. Ainsi on pourra, sans difficulté, se mettre au courant des principales questions que nous avons traitées dans nos recherches personnelles.

- ABDERHALDEN E. — Vitamine. Ormoni, Fermenti, Milan, Martello, 1948.
- ALIMAN (R.T.) and T.S. HAMILTON. — Nutritional deficiencies in livestock. *F.A.O. tock. (F.A.O. Agric. Studies, n° 5, 1948).*
- ANGEL (P.). — La chimiotéragénèse. (Doin, Paris), 1950.
- BARRET (M.) and GEVERSON. — Deposition of B vitamins in normally developing fetuses as evidence for increased needs of the rat reproduction. I - Thiamine and riboflavine. II - Pantothenic acid and biotin.
I. *J. Nutrit.*, XLV, 1951, p. 493-505.
II. *J. Nutrit.*, XLVI, 1952, p. 27-35.
- BISKING (M.S.) — Nutritional therapy of endocrine disturbances. *Vitamins and Hormones*, IV, 1946, p. 147-185.
- BLAIZOT (J.) — Alimentation et fonctions de reproduction. *Ann. Nutrit. Alim.*, III, 1949, p. 523.
- BLAIZOT (J.) — Thèse Science, Paris, 1949.
- BOAS (M.A.). — The effect of dessication upon the nutritive properties of egg-white. *Biochem J.*, XXI, 1927, p. 712-724.
- BURK (D.) and R.S. WINZLER. — Heat-labile, avidin-uncombinable, species specific and other vitaminer of biotin. *Science*, XCVII, 1943, p. 57-60.
- BURR (G.O.), W.R. BROWN, and R.L. MOSLEY. — Paralysis in old age in rats on a diet deficient in vitamin E. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, XXXVI, 1937, p. 780.
- CHASE (H.B.), H. RAUCH and V.H. SMITH. — Critical stages of hair development and pigmentation in the mouse. *Physiol Zool*, XXIV, 1951, p.1-9.
- CIMINO (S.), O. LEONARDI. — Ricerche ematologiche ed emochimiche nel corso della carenza biotinica. *Boll. Soc. ita. Biol. sper.*, XXV, 1949, n° 3, p. 189-190.
- COLBY (R.W.), T.J. CUNHA, C.E. LINDLEY, D.R. CORBY, and W.E. ENSMINGER. — *J. Amer. Vet. Med. Assoc.*, CXIII, 1948, p. 589-93.
- CRITTENDEN (P.J.) A. DICKINSON, L. FERNANDEZ, and M. GUNDEL. — Observations on the biotin deficient rat. *Art. Interna. Pharmacodyn. Thérap.*, LXXVII, 1948, p. 29-38.
- DANN (W.J.). — The transmission of vitamin A from parents to young in mammals. *Biochem J.*, XXVI, 1932, p. 1072 ; et XXVIII, 1934, p. 2141.

- DAFT (F.S.), L.L. ASHBURN, and W.H. SEBRELL. — Biotin deficiency other changes in rat given sulfaguandin succinylsulfathiazode in purified diets. *Science*, XCVI, 1944, p. 321.
- DE FELICE (F.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, XXVI, 1950, p. 1531-1532; et XXVIII, 1952, p. 598-599.
- DE FELICE (F.). — Rapporti sinergici tra biotina ed acido-l-ascorbico. *Arch. Fisiol.*, LI, 1952, 3-4, p. 341-363.
- DELOST (P.) et I. TERROINE. — Effets de la carence en biotine sur certaines glandes endocrines au cours du développement post-natal du rat. *C.R. Acad. Sci.*, CCXXXIX, 1954, p. 902-904.
- DELOST (P.) et T. TERROINE. — Etude des modifications pathologiques du développement du testicule provoquées par la carence en biotine chez le rat. *C. R. S. Biol.*, CXLIX, 1955, 1-10, p. 907, 3 microphotos.
- DELOST (P.) et T. TERROINE. — Action inhibitrice de la carence en biotine sur le développement du tractus génital du rat mâle. *C. R. Soc. Biol.*, CXLIX, 1955, 11-12, p. 1236.
- EDDY (W.H.), G. DALLDORF. — The avitaminoses (p. 419), Baltimore, *Williams and Wilkings*, 1941.
- EMERSON (G.A.), J.C. KERESZTESY. — Biotin deficiency in the rat. *Proc. Soc. Expr. Biol. Med.*, LI, 1942, p. 358-61.
- EMERSON (G.A.), and E. WURTZ. — *Proc. Soc. Expr. Biol. Med.*, LVII, 1944, p. 47-49.
- ETTORI (J.). — Variations du taux de la riboflavine chez la mère et le fœtus, et leurs répercussions. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, XXIII, 1951, p. 326-334.
- FENTON (P.F.), G.R. COWGILL, and M.A. STONE. — Long term maintenance of two strains on synthetic and on stock diets. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, LXVII, 1948, p. 27.
- FOURNEL (J.). — Contribution à la connaissance de la physiologie de l'ammoniac. (*Thèse Sciences*), Lons-leSaunier, Declume, 1943.
- FRIEDMAN (M.H.) and W.A. TURNER. — Nutrition and reproduction. (Yearbook of Agriculture; Food and life. U.S. Dpt Agric. ed. Washington).
- GALLANT (D.L.), G. TOENNIES. — Stabilization of biotin solutions by acid. *Anat. chem.*
- GALLERANI (L.). — La biotina (vitamina H) rivista sintefica. *Rass. clin. Terap. Sci. affini.*, XLVI, 1947, p. 47-52.
- GYORGY (P.). — The curative factor (vitamin H) for egg white injury with particular reference to its presence in different foodstuffs and in yeast. *J. Biol. chem.*, CXXXI, 1939, p. 733.
- GYORGY (P.), C.E. ROSE. — Egg white injury as the result of non-absorption or inactivation of biotine. *Science*, 1941, 93, p. 477-8.
- HARRIS (R.), K. THIMANN. — Vitamins and Hormons. *Ac. Press. Publishers*, New-York, 1944.

- JACQUOT (R.). — Créatinine et avitaminose B. *C.R. Acad. Sci.*, CCXIX, 1944, p. 496-98.
- JACQUOT (R.). — Compétition alimentaire entre la mère et l'enfant. Chronologie des besoins, *A. Nutri. Aliment.* VII, 1953, p. 39-66.
- JOHNSON (D.), E.M. JENSEN and H.T. PARSONS. — Ineffectiveness of parenteral pyridoxine in relieving or preventing egg white syndrome in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, LXXIX.
- KENNEDY (C.), L.S. PALMER. — Biotin deficiency in relation to reproduction and lactation. *Arch. Biochem.*, VII, 1925, p. 69.
- KLIGLER (I.G.), GUGGENHEIM, H. HERRNHEISER. — Nutritional deficiency and resistance to infection. The effect of biotin deficiency on the susceptibility of rats and mice to infection with *Salmonella typhimurium*. *J. Infect. dist.*, LXXVIII, 1946, p. 60.
- LAMPEN (J.O.), G.P. BAHLER, W.H. PETERSON. — The occurrence of free and bound biotin. *J. nutri.*, XXIII, 1942, p. 11.
- LICHSTEIN (H.C.) — Functions of biotin in Enzyme Systems. *Vitamins and Hormones*, IX, 1951, p. 27-74.
- LICHSTEIN (H.C.), H.A. WAISMAN, C.A. MC CALL, C.A. ELVEHEM, P.F. CLARK. — Influence of pyridoxine inositol and biotin on susceptibility of swiss mice to experimental poliomyelitis. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, LX, 1945, p. 279.
- LITSKY (W.), S. KATSH, B.S. TEPPER, J. ALPERN. — Studies on the biotin requirement of the rat. *Growth*, XVII, 1953, 2, p. 81-86.
- MC GREGOR (M.A.), H.T. PARSONS, W.H. PETERSON. — Biotin balance in the albino rat. *J. Nutrit.* XXXIII, 1947, p. 517.
- MAC KAY (E.) and R.H. BARNES. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, XLVI, 1941, p. 353.
- MAHADEVAN (W.) — *Arch. Sc. Physiol.* IV, 1950, p. 379-411.
- MANNING (W.K.) — Biotin deficiency as the causative agent of induced cryptorchidism in albino Rats. *Science*, CXII, 1950, 2899-89.
- MAYNARD (L.A.). — Animal nutrition. *Mc Graw-Hill*, New-York, 1947.
- MONTAGNA (W.) — Effect of biotin deficiency upon the skin of mice. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, LXXIII, 1950, 1, p. 12-31.
- MORRIS (H.P.). — Vitamin requirements of the mouse. *Vitamins and Hormones*, V, 1947, p. 175.
- NELSON (M.M.), H.M. EVANS. — The beneficial effects of biotin on lactation in the rat. *Arch. Biochem.*, XVIII, 1948, p. 477-86.
- NIELSEN (E.), A. BLACK. — Biotin and Folic acid deficiencies in the mouse. *J. Nutr.*, XXVIII, 1944, p. 203.
- NIELSEN (E.) and C.A. ELVEHEM. — Cure of paralysis in rats with biotin concentrates and crystalline biotine. *J. Biol. Chem.*, CXLIV, 1942, p. 405.
- NIELSEN (E.), G.M. SHULL, W.H. PETERSON. — Response of bacteria, yeast, and rats to peroxyde-treated biotin. Intestinal synthesis of biotin in the rat. *J. Nutr.*, XXIV, 1942, p. 523.

- OKEY (R.), R. PENCHARZ, S. LEPKOVSKY. — Sex hormonal effects in incipient biotin deficiency. *Amer. J. Physiol.*, CLXI, 1950, 1, p. 1-13.
- PARSONS (H.T.), E. KELLY. — The effect of heating egg with on certain characteristic pellagra-like manifestation produced in rats by its dietary use. *Amer. J. Physiol.*, CIV, 1953, p. 150.
- QUINN (E.J.), C.C. KING, B.H. DIMIT. — A study of the effect of certain diets upon the growth and form of albino rats. *J. Nutr.*, XVII, 1929.
- RAUCH (H.). — The effects of biotin deficiency on hair development and pigmentation. *Physiol. Zool.*, XXV, 1952, p. 145-49.
- RINGSTED (A.) — A preliminary note on the appearance of paresis in adult rats suffering from chronic avitaminosis E. *Biochem. J.*, XXIX, 1935, p. 788.
- ROMBAUTS (P.), G. BOURDEL et R. JACQUOT. — Les facultés anabolisantes des femelles gestantes, *C.R. Acad. Sci.*, CCXXXVI, 1953, p. 2543-2545.
- ROSE (M.), R. COMMUNAL et O. MAZZELLA. — Répercussions du régime alimentaire synthétique sur la descendance du rat blanc. *A. Inst. Agric. Algérie*, IX, 1955, 1.
- ROSE (M.) et O. MAZZELLA. — Etude des effets de la carence en biotine sur la reproduction du rat blanc et sa descendance. *A. Inst. Agric. Algérie*, IX, 1956, 5.
- ROSENBERG (H.R.) — Chemistry and Physiology of the vitamins. New-York, *Interscience Publ.*, 1945.
- SERVIGNE (M.) et T. TERROINE. — Troubles moteurs et teneur en potassium musculaire chez le Rat carencé en biotine. *Arch. Sc. Physiol.*, VIII, 1954, p. 227-232.
- SULLIVAN (M.), L. KOLB and NICHOLLS. — Nutritional dermatoses in the rat. VII. Note on the posture gait and hypertonicity resulting from a diet containing unheated, dried egg white source of the protein, *Bull. of Johns Hopkins Hosp.*, LXV, 1952, p. 177-183.
- SULLIVAN (M.), J. NICHOLLS. — The nutritional approach to experimental dermatology. Nutritional dermatoses in the rat. II. Skin changes in rats deficient in the entire vitamin B complex other than thiamin. *J. invest. Dermatol.*, IV, 1941, p. 181.
- SULLIVAN (M.), J. NICHOLLS. — Nutritional dermatoses in the rat. V. Signs and symptoms resulting from a diet containing unheated dried egg white as the source of protein. *Arch. Derm. and syph.*, XLV, 1942, p. 295-314.
- SULLIVAN (M.), J. NICHOLLS. — Nutritional dermatoses in the rat. IV. Riboflavin deficiency. *J. invest. Dermatol.*, IV, 1941, p. 181.
- TERROINE (E.F.) — Le métabolisme de l'azote, Paris, *P.U.F.*
- TERROINE (E.F.) — La synthèse protéique, Paris, *C.N.R.S.*, 1952.
- TERROINE (T.) — Action du bleu de méthylène sur la vitesse d'apparition des symptômes caractéristiques de la carence en biotine. *C.R. Acad. Sci.*, CCXXXVI, 1953, p. 2265-67.
- TERROINE (T.) — *C.R. Acad. Sci.*, CCXXXIII, 1951, p. 1141.

- TERROINE (T.) — Protection par l'acide ascorbique contre la carence en biotine chez le rat, *C.R. Acad. Sci.*, CCXXXVII, 1953, p. 1030-32.
- TERROINE (T.) — Protection importante contre la carence en biotine par plusieurs systèmes oxydo-réducteurs. *Arch. Sci. Physiol.*, VIII, p. 61-90.
- TERROINE (T.) et P. ROMBAUTS. — Participation de la biotine au contrôle *in vivo* de l'uréogénèse. *C.R. Acad. Sci.*, CCXXXIII, 1951, p. 1141-42.
- TERROINE (T.) et P. ROMBAUTS. — Contrôle vitaminique du métabolisme azoté. Rôle de la biotine. *Arch. Sci. Physiol.*, VI, 1952, p. 25-52.
- TERROINE (T.) et P. ROMBAUTS. — Le contrôle du métabolisme protidique par la biotine. *Arch. Sci. Physiol.*, VII, 1953, p. 85-107.
- THELIN (F.). — Dermatite seborrhoïde et biotine. *A. Pédiatr.*, CLXXII, 1949, 4, p. 193-97.
- VALADARES-DA-COSTA (M.) et R. JACQUOT. — Existence de phénocopies d'origine nutritionnelle. Leur signification. *C.R. Acad. Sci.*, CCXXXVI, 1953, p. 1916-18.
- VALADARES-DA-COSTA (M.) et F. CHARCONNET-ARDINE. — Influence du tryptophane alimentaire sur la pigmentation des yeux de *Drosophila mélanogaster*. Cas de la mouche sauvage et du mutant vermillon. *C.R. Acad. Sci.*, CCXXXI, p. 76.
- VALADARES-DA-COSTA (M.), R. JACQUOT. — Influence du taux protidique du milieu sur le développement de *Drosophila mélanogaster* mutants V et Vbw. *C.R. Acad. Sci.*, CCXXXIV, 1952, p. 995-6.
- WELCK (A.D.), L.D. WRIGHT. — The role of folic acide and biotin in the nutrition of the rat. *J. Nutr.*, XXV, 1943, p. 555.
- WILSON (J.W.), E.H. LEDUC, D.H. WISTON. — The production of biotins deficiency in the mouse. *J. Nutr.*, XXXVIII, 1929, p. 73-86.
- ZISKIN (D.E.), M. KARSHAN, G. STEIN, D.A. DRAGIFF. — Oral manifestations in rats fed synthetic diets deficient in pantothenic acid and biotin. I. Method and general gross symptoms. *J. Nutr.*, XXXVII, 1949, 4, p. 457-66.