

J.-L. Schlienger¹, L. Monnier²

¹ Service de médecine interne, endocrinologie, nutrition, Hôpital Hautepierre, CHRU de Strasbourg.

² Institut universitaire de recherche clinique, Montpellier.

L'épopée de la découverte des vitamines

The history of the discovery of vitamins

Résumé

Les vitamines sont des facteurs nutritionnels indispensables à la vie, mais négligeables d'un point de vue quantitatif. Leur déficit est à l'origine de plusieurs maladies, initialement considérées comme infectieuses ou toxiques. Leur identification et leur synthèse ont été permises grâce aux progrès de la médecine et de la technologie, et à l'évolution des idées en nutrition. L'histoire de leur découverte illustre l'importance de la démarche expérimentale et de la biochimie en médecine.

Mots-clés : Vitamines – scorbut – bériberi – pellagre – anémie pernicieuse – histoire de la médecine.

Summary

Vitamin is a name that originally comes from the root term “vital amine”. After a long period during which vitamins were regarded as “accessory food products”, these nutrients are currently defined as essential nutritional factors that are vital in very small amounts. Vitamin deficiencies are responsible for major diseases that were initially attributed to toxic or infectious agents. The stepwise identification and synthesis of vitamins is a long story marked by peaks and troughs and is a landmark example of a subtle association of methods that have combined experimental and biochemical procedures with discoveries arising from hazard and intuition.

Key-words: Vitamins – scorbut – beriberi – pellagra – pernicious anemia – history.

James Cook évitait le scorbut durant leurs lointains périple en embarquant des barils de choucroute et en consommant du jus de citron, aliments riches en vitamine C.

L'aventure des vitamines débute réellement après la deuxième moitié du XIX^e siècle, lorsque la médecine s'essaie à l'expérimentation et lorsque la nutrition scientifique s'impose peu à peu dans le sillage des travaux de Lavoisier sur l'énergétique et de Magendie sur la digestion et l'absorption.

La découverte d'un « principe actif alimentaire indispensable » revient à un chirurgien russe, Nikolai Lunin (1853-1937), alors qu'il travaillait, en 1881, à Bâle, dans le laboratoire de Gustave Von Bunge, biochimiste considéré comme le père du concept de l'anémie ferriprive. Ayant constaté qu'une alimentation artificielle comportant tous les macronutriments du lait entraînait la mort des souris, et que celles-ci se développaient fort bien en consommant du lait natif, Lunin postula qu'un aliment naturel comme le lait contenait en plus des macronutriments de petites quantités d'une substance encore inconnue, mais essentielle à la vie. Cette idée forte a tout d'abord été rejetée par ses collègues, qui n'ont pu retrouver ses résultats parce qu'ils utilisaient du lactose, qui contient une faible quantité de vitamine B, alors que Lunin utilisait du sucre de cuisine (saccharose) qui en est totalement dépourvu. Auparavant, Jean-Baptiste Dumas (1800-1884), chimiste et homme politique français, avait fabriqué un lait artificiel à partir d'une solution

Introduction

Les vitamines sont aussi anciennes que l'humanité puisqu'elles sont un préalable à la vie animale. Pour autant, leur histoire est récente, même si quelques pratiques alimentaires nées de l'intuition et de l'expérience faisaient pressentir leur existence. Les Égyptiens de la Haute Époque savaient que la consommation de foie – riche en vitamine A – améliorerait la vision nocturne. Bien plus tard, au XVIII^e siècle, les navigateurs du capitaine

Correspondance :

Jean-Louis Schlienger

Service de médecine interne, endocrinologie et nutrition

Hôpital Hautepierre

CHRU de Strasbourg

1, avenue Molière

67598 Strasbourg cedex

jean-louis.schlienger@wanadoo.fr

© 2011 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

sucrée d'albumine avec une émulsion de graisse, dont les effets nutritionnels s'avèrent désastreux pour la santé.

La thiamine, à l'origine des vitamines

C'est la thiamine, ou vitamine B1, qui illustre le mieux la notion de carence spécifique contrastant avec un apport énergétique satisfaisant.

Les observations de Kanehiro Takaki

Son aventure débute du côté du Japon, avec les observations de Kanehiro Takaki (1849-1920). Ce médecin de la flotte impériale japonaise, formé à Londres, avait constaté que les officiers japonais qui consommaient une alimentation diversifiée avec de la viande et des légumes, en plus du riz traditionnel, ne présentaient pas de béribéri, maladie qui sévissait alors dans le sud-est asiatique et parmi les marins.

En 1883, il fut interpellé par une véritable épidémie de béribéri survenue chez des marins restés en mer 9 mois, en faisant escale en Nouvelle-Zélande et en Amérique du sud, où ils s'étaient approvisionnés en riz raffiné, dit poli. Pressentant qu'il s'agissait là d'un problème alimentaire plutôt que d'un problème infectieux comme l'affirmaient ses pairs, il proposa de diversifier l'alimentation de tous les marins, mais n'eut pas gain de cause auprès de sa hiérarchie. Ce n'est qu'après la guerre russo-japonaise (1904-1905), durant laquelle plus de 200 000 soldats japonais ont souffert de béribéri, que les autorités se rendirent à sa thèse. Il fut anobli pour cette raison, et élevé dans l'ordre du Soleil Levant.

Les travaux de Christian Eijkman

Un peu plus tard, Christian Eijkman (1858-1930), médecin hollandais affecté aux Indes Néerlandaises, où il fut le médecin du pénitencier de Java de 1888 à 1896, tenta de comprendre la pathogénie du béribéri qui sévissait à l'état endémique chez les détenus. Il était convaincu, lui aussi, en digne élève du bactériologiste Robert Koch, qu'il s'agissait d'une maladie infectieuse. Il essaya

donc d'infecter des poulets en inoculant des micro-organismes prélevés sur des malades morts de béribéri, et constata, à sa grande surprise, que tous les poulets, inoculés ou non, développaient une maladie ressemblant étrangement au béribéri humain, à la différence près que leur maladie était spontanément réversible. Il parvint à résoudre cette énigme en constatant, en un premier temps, que tous les poulets avaient été nourris avec du riz poli précuit, soustrait à l'ordinaire des prisonniers puis, dans un second temps, qu'après qu'il lui fut interdit d'utiliser ce type de riz pour nourrir les poulets, ils avaient été nourris avec des grains de riz cru et non poli. Comme ce changement de « régime » était synchrone avec l'amélioration clinique, Eijkman conclut que le riz cru protégeait les poulets de l'infection parce qu'il contenait un facteur protecteur « anti-béribéri », qu'il pensait être une « anti-toxine ».

En substituant le riz poli par du riz non raffiné, il obtint la guérison des détenus atteints de béribéri. En fait, c'est son assistant, Gerit Grijns (1865-1944) qui eut une vision plus exacte de la pathogénie du béribéri, qu'il attribua à un déficit d'une substance naturelle qui ne se trouvait que dans certains aliments, et dont le riz poli était dépourvu. L'idée qu'une maladie comme le béribéri était la conséquence d'une carence spécifique, et non une maladie infectieuse, fut déterminante pour la découverte des vitamines.

La découverte des acides aminés essentiels et du glutathion

En 1906, Frederik Hopkins (1861-1947), biochimiste anglais de renom, s'attacha à préciser la nature des « facteurs accessoires » contenus dans les aliments, mais sans y parvenir. Au passage, il découvrit cependant les acides aminés essentiels et le glutathion.

Il eut plus tard l'honneur de partager le prix Nobel de médecine avec C. Eijkman, en 1929, pour ses travaux sur les vitamines. En fait, ses travaux s'inscrivaient dans le droit fil de ceux de Cornelius Pekaharing (1848-1922), d'Utrecht (Pays-Bas), qui avaient montré qu'il suffisait d'ajouter très peu de lait pour éviter la mort de souris nourries avec un mélange de protéines purifiées, de glu-

cides et de lipides. Le lait contenait donc une substance, négligeable d'un point de vue énergétique, mais néanmoins indispensable d'un point de vue nutritionnel. D'expérience en expérience, l'idée que l'alimentation qualitative était au moins aussi importante que l'alimentation quantitative s'imposa, bien que la substance en cause échappa encore à la sagacité des chercheurs.

Isolement de la vitamine B1

C'est un chimiste polonais, Casimir Funk (1884-1967) qui, en 1911, finit par isoler, à partir de 100 kg de riz entier, quelques milligrammes d'une substance qui lui permit de guérir des volatiles nourris au riz poli qui présentaient des signes de béribéri.

Le parcours international de Casimir Funk mérite attention. Né à Varsovie, il arriva, à l'âge de 16 ans, à Genève, pour étudier les sciences naturelles, puis alla à Berne, où il s'initia à la chimie organique. Il y travailla, entre autres, avec Émile Kocher (celui de la pince, célèbre chirurgien de la thyroïde). À 20 ans, il se retrouva à l'Institut Pasteur de Paris, où il synthétisa des protéines et des acides aminés. À 22 ans, il poursuivit ses travaux à Berlin, qui était alors considérée comme la capitale de la biochimie. Un peu plus tard, on le retrouve à Wiesbaden, toujours en Allemagne, où il développa une théorie alimentaire de la tumorigenèse considérant que certains aliments sont à même de favoriser la croissance tumorale, alors que d'autres la bloquent. Il démontra ainsi la relative « toxicité » de certaines protéines purifiées, comme la gliadine, archétype de la protéine dite « pauvre » qui, chez le chien, entraînait une perte de poids corrigée par l'adjonction de viande de cheval...

En 1910, Funk travaillait désormais au Lister Institute de Londres, sur le béribéri. Il considérait *a priori* que la substance manquante dans le riz poli n'était ni un acide aminé, ni une protéine. Après diverses manipulations et fractionnements, il parvint à isoler une fraction A et une fraction B, qu'il administra à des pigeons mis au régime du riz poli. Seule la fraction B fit disparaître les troubles neurologiques du béribéri. De nouveaux fractionnements permirent d'isoler, au sein de cette fraction B, un élément

azoté que Funk nomma « vitamine », contraction de « vital » et « amine ». Pressentant qu'il existait probablement d'autres vitamines, il la caractérisa en vitamine B1, ouvrant ainsi la voie d'une nomenclature qui perdurera. Toutefois, le *Lister Institute* ne l'autorisa pas à utiliser le mot « vitamine » dans sa publication *princeps* : « *On the chemical nature of the substance that cures polyneuritis in birds when subjected to a diet of polished rice* ». L'utilisation de ce terme ne sera autorisé que l'année suivante, dans un article paru dans le *Journal of State Medicine*, et donnera son titre à un ouvrage signé par Funk, en 1922, où il rapporta par le menu sa découverte.

Les premiers usages thérapeutiques de la vitamine B1

La vitamine B1, ou thiamine, sera cristallisée à partir du riz par Jansen et Donath, en 1926, puis synthétisée par Williams, en 1936. Le bénéfice thérapeutique de cette vitamine dans le syndrome de Korsakoff et dans l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke sera démontré au début des années 1940, et son rôle biochimique dans le métabolisme intermédiaire sera mis en lumière peu après par Peters.

C'est au cours des années 1950 que la production synthétique, à bas coût, de la vitamine B1, permit son usage thérapeutique très large, à la fois curatif dans toutes les formes de polynévrite et, à tort ou à raison, préventif puisque nombre d'animaux feront l'objet d'un enrichissement en thiamine.

Après le béribéri, la pellagre

Sur sa lancée, Funk, convaincu que les carences qualitatives d'origine alimentaire étaient à l'origine d'autres maladies présumées infectieuses, se consacra à l'étude de la pellagre. Cette maladie décrite au XVIII^e siècle par Casal et Frapolli, après l'introduction du maïs en Europe, sévissait dans les campagnes pauvres où les paysans se nourrissaient presque exclusivement de bouillie ou de galettes de maïs. Par la suite, elle devint endémique dans les populations défavorisées du sud des États-Unis, en raison

d'une alimentation monomorphe à base d'un maïs dont les vitamines avaient été malencontreusement séparées du grain lors des procédés de production. Funk réussit à traiter la pellagre en administrant de la vitamine B1 associée à de la levure de bière, sans isoler le principe actif dont la carence était responsable de la maladie. De retour en Pologne, il est nommé directeur de l'Institut d'Hygiène de Varsovie, avant d'émigrer aux États-Unis où il est mort, à l'âge de 83 ans, oublié par le Comité Nobel, mais restant à jamais, sans conteste, le découvreur de la thiamine, ainsi que l'inventeur du mot « vitamine » qui allait faire florès dans toutes les bouches.

Joseph Goldberger (1874-1929), médecin américain, s'intéressa également à la pellagre, avec passion, puisqu'il alla jusqu'à s'injecter du sang et à absorber des excréments de malades atteints de pellagre. Malheureusement, la confirmation d'une association entre la carence en vitamines B3 ou PP (*pellagre prevention*) et la maladie ne fut apportée qu'après sa mort. Comble de l'ironie, il s'agissait de nicotinamide, substance connue depuis 1867, mais jusqu'ici sans fonction évidente, qui fut identifiée plus tard, en 1937, par Elvehjem. La fortification vitaminique des denrées durant la deuxième guerre mondiale a permis d'éradiquer la pellagre aux États-Unis, mais ce n'est qu'en 1950 que le rôle biochimique de la vitamine B3 a été précisé et que la pellagre a été définie comme une maladie carencielle liée à un déficit en niacine et en acides aminés précurseurs du tryptophane.

L'anémie pernicieuse

L'anémie mégaloblastique est une autre maladie carencielle, mais dont la physiopathologie est plus complexe.

L'anémie pernicieuse associée à une dégénérescence médullaire combinée subaiguë n'a été décrite qu'à la fin du XIX^e siècle, par Lichtheim. Elle a été attribuée à une cause toxique ou infectieuse, résistant à toutes les tentatives thérapeutiques de l'époque. En 1926, Georges Minot (1885-1950) et William Murphy (1892-1987) parvinrent à traiter cette affection mortelle en faisant ingé-

rer des quantités importantes de foie et, pour cela, reçurent le prix Nobel de Médecine en 1934.

Vers la même époque, William Castle (1897-1990) a démontré qu'une substance élaborée dans la muqueuse gastrique était nécessaire à l'absorption d'un facteur diététique capable de prévenir l'anémie pernicieuse. La notion que seule la coopération d'un facteur intrinsèque gastrique et d'un facteur extrinsèque – en l'occurrence la vitamine B12 – était à même de traiter oralement cette anémie aux conséquences neurologiques désastreuses, conduisit à préconiser des injections intraveineuses – ou intramusculaires – d'extraits de foie produits industriellement.

En 1947, Karl Folkers (1906-1997), qui travaillait chez la firme Merck, isola la vitamine B12 sous la forme d'un cristal d'un rouge somptueux. Son efficacité thérapeutique fut d'emblée démontrée par Randolph West et Edward Reisner. En 1955, Dorothy Hodgkin détermina la structure de la cyanocobalamine, dont la synthèse sera effectuée en 1960.

Le temps des vitamines

Le premier quart du XX^e siècle fut le temps des vitamines, ensemble hétérogène s'il en est, regroupant 13 substances découvertes les unes après les autres. Elles furent classées selon une nomenclature proposée par Jack Drummond, désignant par une lettre de l'alphabet les différentes vitamines découvertes après la vitamine B. Leurs fonctions sont aussi différentes que leur structure chimique, et elles n'ont en commun que d'être nécessaires à de très faibles doses apportées par certains aliments et de ne pas pouvoir être synthétisées par l'organisme, à l'exception de la vitamine D. Les unes sont hydrosolubles, comme les vitamines B et C, les autres sont liposolubles. Les unes, comme les vitamines B, agissent comme co-facteur enzymatique, alors que d'autres se comportent comme une réserve de réducteur (vitamines C et E), cependant que la vitamine D agit comme une hormone sur des récepteurs nucléaires qui sont présents dans 37 organes et tissus différents.

Le scorbut et la vitamine C

L'origine alimentaire du scorbut a été suspectée, dès 1753, par James Lind (1716-1794), un médecin de la marine Royale Anglaise. Dans un traité consacré au scorbut, maladie fort répandue à cette époque et qui frappait, notamment, les marins au long cours, il souligne le rôle bénéfique du jus d'orange ou du citron. À partir de 1795, le règlement de la Royale stipulera que ces aliments devaient désormais faire partie de la ration du marin.

Il faut attendre 1907, et les travaux des Norvégiens Axel Holst (1860-1931) et Théodor Frolich (1870-1947), pour que le scorbut revienne au devant de la scène scientifique. Ces chercheurs ont démontré la réversibilité du scorbut par l'adjonction de légumes frais à des cochons d'Inde nourris par un régime sans aliments frais. En 1919, Jack Drummond (1891-1952) a isolé un facteur antiscorbutique qu'il a baptisé, en accord avec la nomenclature qu'il a créée : vitamine C. Celle-ci a été isolée par Szent-Gyorgyi (1893-1986), qui la rebaptisera acide ascorbique, découverte pour laquelle il fut récompensé par le prix Nobel de Médecine, en 1937.

La vitamine D et le rachitisme

La découverte de la vitamine D s'est faite au terme d'une longue marche qui a débuté à la fin du XVIII^e siècle, lorsque Dale Percival constata, de façon empirique, que l'huile de foie de morue permettait de soigner le rachitisme, cette maladie qui frappait les enfants des quartiers pauvres en Angleterre. Cette pratique fut importée en France, en 1827, par René Bretonneau (1778-1862). Par la suite, Armand Trousseau (1801-1861), gloire de la médecine française, constata, dès 1865, que le soleil était bénéfique pour lutter contre cette maladie. Toutefois, une relation entre la distribution géographique du rachitisme et le niveau d'ensoleillement ne sera établie qu'en 1892.

C'est en 1918 qu'Edward Mellanby (1884-1955), pharmacologue britannique préoccupé par l'état sanitaire médiocre

des Écossais, fit faire un pas décisif, quoique hasardeux, vers la découverte de la vitamine D. Il constata que des chiens confinés dans un chenil, nourris exclusivement d'un porridge à l'avoine, développaient un rachitisme, réversible après l'administration d'huile de foie de morue. Il en conclut que le rachitisme était la conséquence d'un déficit en vitamine D. Ces travaux ont été poursuivis par Elmer McCollum (1879-1967), dans le Wisconsin, aux États-Unis. Afin de mieux comprendre les effets bénéfiques de l'huile de foie de morue, il lui fit subir diverses manipulations. Il s'aperçut surtout qu'elle conservait ses propriétés antirachitiques après un traitement par la chaleur qui détruisait la vitamine A, ce qui lui fit affirmer qu'elle contenait un principe actif différent, qu'il dénomma vitamine D, en 1922. Pour la petite histoire, il convient de rappeler que c'est le même McCollum qui fit partie de ceux qui s'opposèrent à l'utilisation du terme « vitamine » par Funk, estimant alors que cette substance n'était pas plus vitale que les protéines ou les glucides. C'est le même encore qui, en 1913, isola dans le lait, le beurre et les œufs, avec 3 semaines d'avance sur une autre équipe, la présence d'une vitamine liposoluble qu'il nommera vitamine A.

Les liens entre vitamine D et rachitisme étant formellement établis, il ne restait plus qu'à l'isoler. C'est ce que fit Adolf Otto Windhaus (1876-1959), à Göttingen, en Allemagne. Ce biochimiste, prix Nobel de chimie en 1928 pour ses travaux sur le cholestérol, dont il proposa une formule d'ailleurs erronée, élucida la composition

de la vitamine D. Il s'agissait d'un stérol, dont il isola deux composants qu'il nomma respectivement, vitamine D2 et vitamine D3.

L'histoire de la vitamine D ne serait pas complète sans les travaux d'Alfred Hess, qui a démontré l'importance de la photosynthèse de la vitamine D, dès 1920, et surtout, sans les travaux de deux chercheurs londoniens, Harry Goldman et Katherine Soames, qui ont montré que l'irradiation du foie par des rayons ultraviolets amplifiait son action antirachitique. Appelée parfois « vitamine du soleil », la vitamine D provient, pour deux tiers, d'un processus de synthèse au niveau de la peau à partir d'un précurseur : le 7-déhydrocholestérol. Le tiers restant est fourni par l'alimentation, en sachant qu'en dehors des produits enrichis en vitamine D (lait, beurre), peu d'aliments en apportent une quantité substantielle. L'aliment le plus riche en vitamine D est la « vieille » huile de foie de morue (10 000 unités/100 grammes), mais une exposition d'une heure, sur une plage ensoleillée, conduit à la synthèse d'une quantité équivalente de vitamine D. Dans ces conditions, la question est posée de savoir s'il est préférable de privilégier l'exposition solaire, à condition qu'elle reste modérée, ou d'utiliser les suppléments en huile de foie de morue – qui fit les « délices » de nos grands-parents. De nos jours, la vitamine D connaît un destin exceptionnel, du fait d'actions pléiotropes, mais également de la vogue de son dosage qui est devenu quasi systématique.

Conclusion

Aujourd'hui, le grand public s'est approprié les vitamines, synonymes de santé, de bien-être et de tonus, bien qu'il ignore les étapes de leur découverte laborieuse, qui s'est échelonnée sur plus de 50 ans. L'histoire de la découverte de ces quelques vitamines fournit un bel exemple de l'évolution de la pensée médicale et de l'apport de l'expérimentation, qui est parvenue à faire évoluer les idées les plus arrêtées.

Alors que les maladies carenciales avérées ont pratiquement disparu dans les pays développés, la notion de sub-carence perdure, et suscite des conceptions physiopathologiques parfois hasardeuses ainsi que des prescriptions de suppléments et de fortifications dont l'intérêt est inégalement établi, à l'exception de certaines situations comme la grossesse où la supplémentation en acide folique (vitamine B9) a permis de réduire très significativement la survenue des anomalies de la fermeture du tube neural.

Déclaration d'intérêt

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

Pour en savoir plus

- Chick H. The discovery of vitamins. *Prog Food Nutr Sci* 1975;1:1-20.
- Drummond JC. The nomenclature of the so-called accessory food factors (vitamins). *Biochem J* 1920;14:660.
- Funk C. On the chemical nature of the substance which cures polyneuritis in birds induced by a diet of polished rice. *J Physiol* 1911;43:395-400.
- Jukes TH. The prevention and conquest of scurvy, beri-beri, and pellagra. *Prev Med* 1989;18:877-83.
- Lanska DJ. Chapter 30: historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: the water-soluble B vitamins. *Handb Clin Neurol* 2010;95:445-76.
- Piro A, Tagarelli G, Lagonia P, et al. Casimir Funk: his discovery of the vitamins and their deficiency disorders. *Ann Nutr Metab* 2010;57:85-8.
- Rosenfeld L. Vitamine-vitamin. The early years of discovery. *Clin Chem* 1997;43:680-5.
- Staiger C. Zur Geschichte der Vitamin-Mangelkrankungen. Skorbut, rachitis und Co. *Pharm Unserer Zeit* 2009;38:112-6.