

Les manifestations mineures et majeures de l'avitaminose B6 et leur traitement

par le Professeur
Ed. BENHAMOU
et M. TIMSIT

EN dépit des efforts des expérimentateurs, il a été longtemps difficile de transposer avec certitude en clinique et en thérapeutique humaines les notions relatives à l'avitaminose B6.

Dès 1934, cependant György avait découvert la vitamine B6 ou pyridoxine en réalisant, chez le rat carencé en vitamine B à l'exception des vitamines B1 et B2, une acrodynie et une dermatite qui obéissaient à une fraction du complexe vitaminique B, obtenue par élution de la levure de bière absorbée par la terre à foulon. Dès 1936, Harris, Stilles et Flokers d'une part, Khunt et Wendt d'autre part, réalisaient la synthèse de cette vitamine. D'autres chercheurs, Johnson en particulier, montraient que chez le chien, le porc, le veau, on pouvait observer, à la suite de régime carencé en ce nouveau facteur, une anémie, des troubles de croissance, des crises épileptiformes, une abolition des réflexes. Smith et Martin en 1949 avaient observé chez des personnes mal nourries une stomatite angulaire, une chéilose, qu'ils mirent sur le compte d'une carence en vitamine B6 et qu'ils traitèrent par la pyridoxine; Spies, Bean et Ashe signalaient, chez des sujets mal nourris, de la faiblesse, de la difficulté à marcher, de l'irritabilité, qui guérissaient avec la pyridoxine, après échec de la thiamine, de la niacine, et de la riboflavine. En 1950, Snyderman, Carattero et Holt avaient vu que des enfants soumis à des diètes purifiées, déficientes en vitamine B6, développaient, en même temps que des troubles de croissance, des convulsions qui disparaissaient lorsqu'on administrait de la pyridoxine et qui cessaient d'apparaître avec des laits contenant de la vitamine B6.

On put démontrer aussi que la vitamine B6 intervenait dans le métabolisme des acides gras essentiels, dans le métabolisme des acides aminés, en particulier dans celui de la tryptophane et de l'alanine, dans l'hémoglobino-poïèse et dans les réactions d'immunité. Dans ce groupe de la pyridoxine, qui comprenait en outre la pyridoxamine, le 4-acid-pyridoxine et le pyri-

doxal, mis en évidence par des études sur la croissance des bactéries, c'est le pyridoxal, qui apparaît comme la fraction la plus active, intervenant comme un coenzyme dans les réactions de décarboxylation, de désamination et de transamination facilitant la dégradation des acides aminés et le transfert des groupes aminés.

Deux découvertes allaient donner un essor considérable à l'étude de l'avitaminose B6 chez l'homme: la première, c'est celle d'un antagoniste métabolique de la vitamine B6, étudié en 1949 par Umbreit et Wadell, la **désoxypyridoxine**, qui allait permettre à Mueller et Vilter (1950), puis à Glazer (1951-1953), de réaliser chez des adultes volontaires une avitaminose B6 expérimentale; la deuxième, c'est celle de l'acide xanthurénique, métabolite anormal et intermédiaire dans le clivage du tryptophane, identifié par Musajo en 1935, trouvé en quantité élevée par Lepkovski, Roboz, McGrath et Rinehart, en 1949, dans l'urine de l'homme soumis à un régime déficient en vitamine B6 et après l'absorption d'une dose-test de tryptophane. L'augmentation de l'acide xanthurénique apparaissant comme la preuve d'une déficience en vitamine B6. En 1954, Biehl et Vilter, frappés par la ressemblance des accidents survenant chez des tuberculeux traités par l'isoniazide avec ceux de l'avitaminose B6 expérimentale, faisaient la preuve de leur identité par cette même augmentation de l'acide xanthurénique dans les urines après absorption de tryptophane. Du même coup, l'on pouvait considérer l'INH au même titre que la désoxypyridoxine comme des antivitaminés B6. Cependant, Wacshtein et Gudaitis puis Sprince et ses collaborateurs étaient frappés par quelques analogies entre certains accidents de la grossesse et certains symptômes d'avitaminose B6 et en cherchaient la preuve dans l'augmentation de l'acide xanthurénique urinaire avec le test au tryptophane.

Laissant de côté les recherches sur l'animal qui ont pris un développement considérable

dans ces dernières années, et pour rester sur le terrain pratique, nous voudrions :

- 1^o Exposer avec quelques détails l'avitaminose B6 expérimentale créée chez l'homme par la désoxypyridoxine ;
- 2^o Rappeler les accidents qui peuvent survenir après l'absorption de doses élevées d'isoniazide et les rapprocher, ainsi que

certaines accidents gravidiques, de l'avitaminose B6 expérimentale.

- 3^o Décrire les manifestations mineures et majeures de l'avitaminose B6 et les réactions biochimiques qui permettent de les identifier.
- 4^o Préciser les règles du traitement curatif et préventif de cette avitaminose.

I. — L'AVITAMINOSE B6 EXPÉRIMENTALE CHEZ L'HOMME

Mueller et Vilter (1950) commencent leur étude de l'avitaminose B6 expérimentale chez l'homme en traitant 8 volontaires par la désoxypyridoxine et signalent chez eux l'apparition d'une dermatite séborrhéique qui rappelle la dermatite du rat. Vilter, Mueller, Glazer, Jarrold, Abraham, Thompson et Hawkins reprennent cette étude et l'étendent à 50 sujets : 34 de ceux qui étaient soumis à un régime déficient en vitamine B6 et qui prenaient des doses de 50 à 300 mg de désoxypyridoxine par la voie orale présentèrent au bout de 60 à 90 jours, et après une période minima de 22 jours, des accidents particuliers :

a) Des accidents **digestifs**, sous forme d'anorexie, de nausées, de vomissements, de dyspepsie post-prandiale ;

b) Des accidents **cutanéomuqueux**, représentés par une dermatite séborrhéique, des érythèmes, une glossite, de la stomatite, une chéilite, une conjonctivite ;

c) Des accidents **nerveux**, centraux, comme la confusion mentale, les convulsions, et périphériques comme les polynévrites ;

d) Des accidents **hématologiques** portant sur la lignée rouge et la lignée blanche.

L'anorexie fut une manifestation commune mais les nausées et les vomissements survinrent chez 13 malades comme premières manifestations cliniques, en même temps que des épigastralgies et une perte de poids assez importante.

La dermatite séborrhéique, sorte de séborrhée sèche, atteignit particulièrement la face, et surtout les plis naso-labiaux, les sourcils, le nez, les angles de la bouche, sous forme de croûtes huileuses, jaunâtres sur fond rouge, capables de recouvrir la figure entière mais pouvant atteindre aussi le cou, les épaules, le périnée, les fesses, le scrotum : sur 24 malades, cette lésion fut le premier signe de déficience en pyridoxine. Les érythèmes pouvaient occuper la face dorsale ou ventrale des membres supérieurs avec une tendance à la pigmentation et à l'écaillage, comme dans les érythèmes pellagres. La glossite ressemblait beaucoup à celle que détermine la pellagre, avec une langue œdématisée, douloureuse, brûlante rougeâtre et des papilles filiformes et fungiformes, hypertrophiées. De petites ulcérations pouvaient se développer sur la surface muqueuse inflam-

mée. La chéilose, la stomatite angulaire, la conjonctivite apparurent comme les premières manifestations cliniques chez 9 des malades.

Les accidents nerveux centraux consistaient en léthargie, confusion mentale, céphalées ; tandis que les accidents périphériques à type de polynévrite étaient caractérisés par des fourmillements, des engourdissements dans les mains et dans les pieds, plus accusés la nuit que le jour et surtout des sensations de "pieds chauds", de "pieds électriques", comme on en avait décrit chez les prisonniers de guerre, dans le Pacifique. La perte du sens vibratoire ou de la notion de position des doigts et des orteils était parfois constatée.

Les accidents hématologiques consistaient avant tout dans une lymphocytopénie, relative et absolue, et dans une anémie plus ou moins marquée microcytaire et hypochrome.

Ces accidents apparaissaient parfois à retardement, au bout de 52 semaines, réalisant une forme chronique de la carence en pyridoxine.

Deux tests, l'un thérapeutique et l'autre biologique allaient permettre à Vilter et à ses collaborateurs de faire la preuve de l'origine avitaminique de ces symptômes.

Le test thérapeutique montrait que la glossite en dépit des apparences n'obéissait pas à la niacine mais à la pyridoxine et qu'il en était de même pour la chéilose, la stomatite angulaire qui rappelaient les déficiences en riboflavine mais qui obéissaient non à cette vitamine B2 mais à la pyridoxine. La séborrhée sèche obéissait légèrement aux acides gras, à l'acide linoléique (en raison des relations qui existent entre les acides gras non saturés et la vitamine B6), mais surtout à la pyridoxine par la voie générale et par la voie locale. La polynévrite n'obéissait pas à la thiamine mais seulement à la pyridoxine.

Le test biologique était essentiellement représenté par le test au tryptophane (absorption de 10 gr de 1-tryptophane) qui allait permettre de trouver dans les urines une quantité considérable d'acide xanthurénique (50 mg, par exemple, au lieu de traces ou de quelques milligrammes chez le sujet normal.) Dès que la pyridoxine était donnée, le taux d'acide xanthurénique devenait normal en même temps que disparaissaient les accidents cliniques.

II. — L'AVITAMINOSE B6 CHEZ LES TUBERCULEUX TRAITÉS PAR LES FORTES DOSES D'ISONIAZIDE ET CHEZ LES FEMMES GRAVIDES EN ÉTAT DE TOXÉMIE

Gammon, Burge et King dès 1952, puis Biehl et Vilter dès 1953 publièrent des observations de **polynévrites** chez des tuberculeux qui prenaient depuis 6 à 10 semaines des doses d'isoniazide supérieures à 10 ou 12 mmg/Kg : les malades éprouvaient des dysesthésies sous forme d'engourdissements, de fourmillements, de brûlures, au niveau des extrémités des membres inférieurs, puis des membres supérieurs, et cette polynévrite chéiropodale de type sensitif s'étendait bientôt aux membres supérieurs, pouvait s'accompagner de troubles trophiques et de troubles moteurs ; mais elle était le plus souvent réversible dès qu'on avait supprimé l'isoniazide. En France, Kissel, puis Chadourne, Bourgeois, Brouet, Marche et Gauthier rapportaient des observations analogues et insistaient, comme les auteurs américains, sur le terrain de prédisposition créé surtout par l'alcool et parfois par le diabète ou une insuffisance hépatique. Nous avions nous-mêmes rapporté une observation de polynévrite grave chez un vieux tuberculeux traité par des doses de 15 mmg/Kg et surtout nous avons été frappés par la fréquence de ces polynévrites chez les malades atteints de méningite tuberculeuse et qui n'étaient ni de vieux tuberculeux, ni des alcooliques ni des hépatiques. Or Biehl et Vilter eurent le mérite d'établir un rapprochement entre cette polynévrite due à l'INH et la

polynévrite des volontaires prenant de la désoxypyridoxine. Il n'y avait qu'un moyen d'affirmer l'identité vraisemblable de ces deux manifestations nerveuses périphériques, c'était de trouver chez des tuberculeux la même réponse au test biologique du tryptophane, qu'on savait interpréter maintenant comme une des meilleures épreuves de déficience en pyridoxine. Ce sont ces résultats qui ont permis de conclure dans ce sens.

Wacshtein et Gudaitis, puis Sprince, dès 1951, avaient été frappés par le caractère de certains accidents comme les vomissements incoercibles, l'éclampsie, les symptômes de toxémie gravidique, l'hypertension qu'ils observaient chez certaines femmes gravides, en particulier vers le 3^e trimestre de la grossesse. Ils évoquèrent la possibilité d'une avitaminose B6, dont ils firent la preuve, d'une part par l'action souvent favorable de la pyridoxine dans ces cas et d'autre part par l'augmentation de l'acide xanthurénique dans les urines après absorption de tryptophane. Il est vrai que chez la femme enceinte normale et vers la fin de la grossesse, le métabolisme du tryptophane est troublé comme s'il y avait une carence en pyridoxine résultant des besoins impérieux du fœtus, mais cette carence peut rester silencieuse et asymptotique.

III. — LES MANIFESTATIONS MINEURES ET MAJEURES DE L'AVITAMINOSE B6 ET LES CONTROLES BIOLOGIQUES

Ainsi se précisaient peu à peu, ce qu'on pourrait appeler les manifestations mineures et les manifestations majeures de l'avitaminose B6 à la condition qu'on eut soin de contrôler par des épreuves biologiques la réalité d'un tel diagnostic. Les syndromes de l'avitaminose B6 ont tellement de points communs avec les autres avitaminoses du groupe des vitamines B, que même l'épreuve thérapeutique est parfois sujette à caution tant qu'on ne l'a pas confirmée par des réactions biochimiques.

Les manifestations mineures, qui sont déjà des signes d'alarme et d'orientation, sont représentées par des troubles digestifs et des accidents cutanéomuqueux. Il faut savoir tenir compte d'une anorexie persistante, de nausées et de vomissements répétés et surtout de ces douleurs post-prandiales, de ces **épigastries** qui nous ont souvent fait pratiquer des radiographies de l'estomac devant l'acuité des symptômes. Mais c'est surtout la **glossite** qui mérite une mention particulière : une langue

rouge vernissée, douloureuse, brûlante, et parfois une langue rouge framboisée avec des papilles filiformes hypertrophiées. On pense à une langue de la pellagre, à la langue d'une maladie de Biermer, à la langue dépouillée et sèche que provoquent les antibiotiques à large spectre pris par la voie orale. Des érythèmes s'observent quelquefois avec tendance à la pigmentation, à la desquamation. Du côté du système nerveux, en dehors d'une tendance à la somnolence, une **hyperesthésie plantaire** peut être un signe avertisseur, et aussi une **faiblesse des extenseurs des membres inférieurs et en particulier du gros orteil**, une faiblesse des fléchisseurs des muscles de la main. Parfois une **abolition précoce des réflexes achilléens** accompagnent ces premières manifestations sensibles et motrices.

Les manifestations majeures, sont représentées d'une part par des accidents centraux, au premier rang desquels il faut placer des troubles psychiques et des convulsions,

et d'autre part des accidents périphériques au premier rang desquels sont les **polynévrites**. Les **psychoses** ont été particulièrement décrites par McConnel et Cheelan, par Richard Hunter, par Porot, et se traduisent soit par des syndromes confusionnels, délirants, précédés d'euphorie, de volubilité, d'hypéresthésie sensorielle, soit par un syndrome maniaco-dépressif, soit par un syndrome de Korsakoff, qui disparaissent le plus souvent dès qu'on arrête le médicament incriminé. Chez un de nos malades, tuberculeux, traité par des doses élevées d'INH et présentant une agitation considérable, la pyridoxine fit disparaître les accidents psychiques sans qu'on eut besoin de supprimer l'isoniazide. Chez un autre malade, lépreux, traité également par les fortes doses d'INH et qui présentait un syndrome aigu de confusion mentale, la suppression de l'isoniazide permit la guérison. Quant à la **polynévrite**, elle est de loin la manifestation la plus caractéristique de l'avitaminose B6 à la condition qu'on ait éliminé le diagnostic de polynévrite alcoolique ou de polynévrite arsenicale. C'est une polynévrite essentiellement sensitive caractérisée par des paresthésies symétriques, bilatérales, au niveau des pieds, sous forme d'engourdissements, de fourmillements, de secousses électriques, de brûlures, accusées surtout la nuit et rendant parfois insupportable le poids des couvertures ou difficile la marche, qui gagnent ensuite les mains, avec une topographie en forme de "gant", qui peuvent s'accompagner de crampes au niveau des jambes, au niveau des avant-bras et qui peuvent se compliquer de troubles vaso-moteurs des extrémités rappelant l'acrodynie infantile ou l'acrodynie expérimentale du rat (Bourgeois Brouet). A l'examen, l'abolition des réflexes achilléens, l'hypoesthésie au tact, à la douleur et à la chaleur dans les zones paresthésiques, l'hypoexcitabilité au courant galvanique et au courant faradique permettent d'assurer le diagnostic. Les formes motrices de cette polynévrite sont plus tardives, avec, en fin d'évolution, des amyotrophies, si le diagnostic est fait trop tardivement. On a incriminé l'alcoolisme, l'hépatisme, le diabète, pour la constitution d'un terrain favorable : nos observations de méningites tuberculeuses montrent que ces facteurs ne sont pas nécessaires. Les **convulsions**, les **accidents épileptiformes** nous ont paru plus fréquents chez l'enfant au cours des primo-infections tuberculeuses traitées par des doses élevées d'isoniazide. On a rapporté en outre des observations de convulsions chez le jeune enfant, dont l'étiologie était restée mystérieuse et dont la guérison ne fut obtenue que par l'action de la pyridoxine. On connaît, en particulier, cette observation de Hunt relative à un nourrisson qui, dès le 5^e jour, présenta des convulsions à répétition et qui guérit après l'administration de vitamine B6. On a relaté, aux U.S., des épidémies de convulsions infantiles, chez des enfants prenant un lait

stérilisé à l'autoclave et dont la guérison fut obtenue dès qu'on ajouta de la vitamine B6 à ces laits trop purifiés.

Faut-il faire entrer dans ce cadre des manifestations majeures ou mineures de l'avitaminose B6 **certaines eczémas**, (Picrott, Charpy, Burr) qui obéissent à la pyridoxine après l'échec des autres médications, **certaines leucopénies**, **certaines agranulocytoses** des sulfamides, du thiouracil, du pyramidon et qui ont guéri avec la vitamine B6. Faut-il faire une place à **certaines anémies microcytaires hypochromes**, **réfractaires à la thérapeutique martiale** et obéissant à la seule vitamine B6. Faut-il faire entrer dans le cadre de l'avitaminose B6 **l'acrodynie infantile** qui fut traitée avec succès par Frontali. L'argument thérapeutique n'est sans doute pas suffisant. Rappelons seulement que les manifestations de l'avitaminose B6 peuvent simuler toutes celles des autres avitaminoses du complexe B, tellement il s'agit là d'une pathologie de frontière réalisée soit par des polycarences, soit par une carence voisine.

Aussi bien les contrôles biologiques en dehors de l'épreuve thérapeutique doivent-ils être pratiqués systématiquement comme on l'a fait pour l'avitaminose expérimentale. Cette pratique est à peine commencée ; mais il faudrait déjà :

- 1^o Mesurer le taux de pyridoxine dans l'urine ;
- 2^o Mesurer le taux d'acide xanthurénique dans l'urine avec le test au tryptophane ;
- 3^o Mesurer le taux de l'urée sanguine 12 et 24 heures après le test à l'alanine.

Chez le sujet normal le taux de pyridoxine éliminée dans les 24 h est de 100 à 200 microgrammes. Biehl et Vilter ont montré que les urines des malades qui prenaient des doses élevées d'isoniazide (20 mg kg par exemple) contenaient des quantités considérables de pyridoxine, dépassant 1.000 microgrammes dans les 24 h. La difficulté est de savoir si la **réaction à la chlorimide** généralement employée est suffisante pour caractériser la pyridoxine et s'il ne faut pas identifier surtout l'acide pyridoxique et le pyridoxal qui sont les éléments actifs, en ayant recours à des techniques plus savantes, plus complexes, de biologie bactérienne.

Chez le sujet normal le taux d'acide xanthurénique éliminé varie entre 4 et 40 mg avec une moyenne de 17 mg par 24 h. Chez les sujets qui présentent une déficience en vitamine B6 le taux de l'acide xanthurénique peut passer à 30, 40, 50 mg et plus. La difficulté est de savoir si la **réaction au sulfate d'ammonium ferrique** préconisée est suffisante pour l'identifier.

Chez le sujet normal la prise de 30 g d'alanine élève pendant quelques heures, le **taux d'urée sanguine** ; chez le sujet carencé ce **taux d'urée** s'élèverait encore au bout de 24 h.

IV. — LE TRAITEMENT DE L'AVITAMINOSE B6

Ce traitement peut être curatif ou préventif

a) Le traitement curatif

En présence d'accidents mineurs ou majeurs, il faut aussitôt donner par voie parentérale des doses de 200 à 400 mg de pyridoxine par jour. On sait que chez la souris, la pyridoxine n'est nullement toxique et que le taux de léthalité est de 545 mg/kg. Chez l'homme, l'administration prolongée pendant des mois n'entraîne aucun effet toxique. C'est ce que nous avons pu constater chez nos méningitiques tuberculeux qui recevaient pendant plus de 3 à 4 mois de la pyridoxine à hautes doses.

Sous l'influence de cette vitamine B6, nous avons vu les accidents digestifs diminuer rapidement, en particulier les vomissements et les épigastralgies. Contre les accidents cutanés, Vilter et Mueller ont montré qu'on avait des succès spectaculaires avec la pyridoxine par voie locale, sous forme de pommade, qu'on applique sur les lésions érythémateuses ou séborrhéiques. L'acide linoléique à la dose de 6 à 10 g par jour peut être utile en raison du mutuel appui que se prêtent les deux médications. La glossite disparaît en quelques jours dès qu'on a fait quelques injections de pyridoxine à la dose de 200 à 300 mg par jour ; mais Vilter et Mueller ont amélioré la glossite de la désoxypyridoxine par les injections de cozymase à la dose de 25 à 30 mg dans 500 cc de sérum glucosé par la voie intraveineuse. La guérison des polynévrites et des psychoses est la règle mais il ne faut pas craindre d'augmenter les doses journalières jusqu'à 500 mg par jour par la voie intramusculaire. Une objection se pose à l'occasion de cette thérapeutique vitaminique intensive chez les tuberculeux, c'est celle de la diminution possible de l'action antituberculeuse de l'isoniazide (Pope). Il n'en est rien ; et nous savons par les expériences d'Ungar et Tomich, "in vitro", et "in vivo" chez la souris, que la pyridoxine n'a aucun effet inhibiteur sur l'INH, et qu'en plus, elle améliore les troubles de croissance.

b) Le traitement préventif

Prévenir les manifestations mineures et majeures de l'avitaminose B6 revient en premier lieu à en connaître les causes et les conditions dans lesquelles elles surviennent. Trois facteurs sont généralement incriminés :

1° Une carence d'apport telle qu'elle a pu être réalisée dans les camps de concentration du Pacifique et dans certains cas chez le nourrisson ;

2° Une déficience du terrain, comme on l'observe chez la femme enceinte et l'alcoolique ;

3° L'emploi de substances antivitaminiques, l'INH en premier lieu.

1. Les carences nutritionnelles sont rares, les besoins en vitamine B6 étant facilement couverts par la nourriture habituelle, même pauvre. Les expériences tirées des camps de concentration du Pacifique et d'adultes mal nourris représentent des chapitres d'exception. Une nourriture variée et surtout le jaune d'œuf, le foie, la levure de bière, en supplémentant un régime, suffisent à éviter ces carences.

Chez le nourrisson, la carence est peut-être moins rare qu'on ne l'a cru et les observations publiées de convulsions survenues chez des nourrissons nourris à l'aide de lait ne contenant plus de vitamine B6 et guéries par la pyridoxine en sont la preuve. Il est possible qu'un certain nombre de convulsions du nourrisson, dites "essentielles", procèdent de la même étiologie.

2. Les manifestations d'avitaminose sont déjà plus fréquentes lorsque les conditions de terrain se trouvent modifiées. Chez la femme enceinte, il faut tenir compte des constatations de Wachsstein, de Sprince, mettant en évidence à l'aide du test au tryptophane une carence possible en vitamine B6, du type toxémique (vomissements incoercibles, convulsions éclamptiques, hypertension) ; et dès la fin de la grossesse, administrer de la pyridoxine au moindre incident, qui rappelle les manifestations de l'avitaminose B6 telles que les a révélées l'expérimentation chez l'animal (convulsions, hypertension, troubles digestifs).

Chez les sujets tarés, alcooliques, épileptiques ou diabétiques, l'on sait que les polynévrites de l'INH surviennent avec une plus grande fréquence et pour des doses moindres que chez les sujets indemnes de toute tare : le meilleur moyen de les protéger est de leur faire prendre préventivement des doses plus ou moins élevées de pyridoxine et un régime approprié, dépourvu d'alcool.

3. Mais c'est surtout l'absorption du médicament anti-vitaminique B6 que constitue l'INH, qui a fait passer l'étude des manifestations de l'avitaminose B6 du domaine expérimental au domaine de la pratique courante, puisqu'il s'agit d'un médicament universellement employé, et sans doute le meilleur, dans la tuberculose et à hautes doses dans la méningite tuberculeuse et certaines formes graves de tuberculose viscérale. C'est dire qu'après Biehl et Vilter il faudra recourir systématiquement, du moins chez les adultes, à l'emploi de la pyridoxine préventive chez ces malades : on donnera chaque jour de 200 à 300 mg de pyridoxine en injections intramusculaires, tant que les doses quotidiennes d'INH seront supérieures à 5 mg/kg.

Et sans doute pourra-t-on ainsi éviter les manifestations mineures et majeures de l'avitaminose B6.

Les manifestations mineures et majeures de l'avitaminose B6 commencent à être mieux connues depuis les expériences faites avec une antivitaminose B6, la désoxypyridoxine, sur des volontaires et depuis l'emploi des fortes doses d'Isoniazide qui se comportent également comme une antivitaminose B6. Certains troubles digestifs comme les vomissements incoercibles sine materia, certains accidents cutanés, comme la séborrhée sèche, une glossite avec stomatite, certaines psychoses, certaines accès épileptiformes ou convulsions chez l'enfant, et plus particulièrement une polynévrite sensitive, symétrique, bilatérale affectant surtout les extrémités des membres inférieurs et ressemblant à la polynévrite alcoolique ou arsenicale, sont des symptômes particulièrement évocateurs de cette avitaminose qui trouvent dans l'épreuve thérapeutique et dans les tests biologiques une confirmation. Et si comme l'ont souligné Perrault et Clavel dans un excellent Entretien de la "Semaine des Hôpitaux", la pyridoxine, ou plus exactement le phosphate de pyridoxal, est une vitamine d'actualité, l'avitaminose B6 ne devrait plus être une maladie d'avenir.

BIBLIOGRAPHIE

- Biehl P.J. et Vilter R. — Effects of Isoniazid on Pyridoxine Metabolism. "J.A.M.A.", Vol. 156, n° 17, 25 décembre 1954.
- Bourgeois P. et Buge A. — Polynévrite sensitive des membres inférieurs au cours d'un traitement par le glyconiazide. "Bull. et Mem. Soc. Med. H. Paris", 1954, n° 19-20.
- Brouet G., Marche J., Paley P., Jallert H. et Ferran Mille J. — Action de l'isoniazide sur la tuberculose pulmonaire humaine. Rapport de 70 cas traités pendant 6 à 9 mois. *Thérapie* 4, 1953, p. 546.
- Chadourne, Guge, Duchet, Suchaux, Loannou et Pinelli. — Polynévrite à prédominance sensitive attribuable à la glyconiazide. "Rev. de la Tuberc.", T. 18, n° 12, 1954.
- Gammon, Burge et King. — Neural toxicity in tuberculous patients treated with isoniazid (isonicotinic acid hydrazide). "AMA Arch. Neurol. et Psych.", 70-64, juillet 1953.
- Gauthier M. — Les accidents périphériques des tuberculeux traités par l'INH et ses dérivés. Thèse, Paris 1955.
- Glazer H., Fichter B., Mueller J. et Vilter R. — The effect of pyridoxine deficiency induced by desoxy-pyridoxine in human subjects upon the excretion of N-methylnicotinamide after tryptophane administration "Arch. Bioch. et Biophysic". 32, 424, 1951.
- Glazer H.S. and others. — Study of urinary excretion of xanthurenic acid and other tryptophane metabolites in human beings with pyridoxine deficiency induced by desoxypyridoxine. "Arch. Bioch.", 33-243, septembre 1951.
- Greenberg L., Bohr D. et McGrath H. et Rinehart J. — Xanthurenic acid excretion in human subjects on a pyridoxine deficient diet. "Arch. Bioch.", 21-237, 1949.
- Hawkins W et Barsky J. — An experiment on human B6 deprivation. "Science", 108, 284, 1948.
- Hawkins W., Macfarland M. et McHenry E. — Nitrogen metabolism in pyridoxine insufficiency. "J. Biol. Chem.", 166, 223, 1946.
- Kissel R., Arnould G., Barbier J., Cattener F. et Hartman P. — Polynévrite sensitive apparue chez un tuberculeux pulmonaire, à la suite d'un traitement par un dérivé de l'INH. "Bull. et Mem. Soc. Med. H. Paris", 1953, n° 30-31.
- Kissel P., Arnould G. et Hartman P. — Neuro-activité et neuro-toxicité de l'INH. "Le Concours médical", 76, 25, 19 juin 1954.
- Lepkovski S., Roboz E. et Haagen-Smit A. — Xanthurénic acid and its role in the tryptophane metabolism of pyridoxine deficient rats. "J. Biol. Chem.", 149, 195, 1943.
- McConnell R.B. et Cheetham H. — Acute pellagra during isoniazid therapy. "Lancet", 15, 11, 1952.
- Mueller J. et Vilter R. — Pyridoxine deficiency in human beings induced with desoxypyridoxine. "J. Clin. Invest.", 29, 193, 1950.
- Musajo L. — C.A., 29, 7347, 1935.
- Pages J.H. — A propos des accidents neuropsychiques compliquant le traitement des tuberculeux pulmonaires par l'INH. "Th. Med.", Paris 1954.
- Perrault et Clavel. — Actualités de la vitamines B6, l'Hôpital, 43^e année, 647, juin 1955.
- Perrault M. et Clavel B. — Une vitamine d'actualité : le phosphate de pyridoxal (Vitamine B6). "La sem. des Hôp.", 30^e année, 14 mai 1954.
- Porot M. — Les troubles psychiques provoqués par les antibiotiques. "J. Pneumo-phthisiologique de l'Afrique du Nord", 1954, p. 361.
- Porot M. — Isoniazide et psychisme. "Annales medico-psychologiques", Tome 1, n° 2, février 1954.
- Rabinowitz J. et Snell E. — Vitamine B6. "Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.", 10, 235, février 1949.
- Sarret H.P. — Study of measurement of 4-pyridoxic acid in urine. "J. Biol. Chem.", 189, 769, avril 1951.
- Smith S. et Martin. — Cheilosis successfully treated with synthetic vitamine B6. "Proc. Soc. Expe. Biol. et Med.", 43, 660, 1940.
- Snyderman S.E., Carattero R. et Holt L. — Pyridoxine deficiency in the human being. "Fed. Proc.", 9, 371, 1950.
- Spies T.D., Ladisch R. et Bean W. — Vitamin B6 (pyridoxine) deficiency in human beings. Further studies with emphasis on urinary excretion of pyridoxin. "J.A.M.A.", 115, 839, 1940.
- Spies, Bean et Ashe. — A note on the use of vitamine B6 in human nutrition. "J.A.M.A.", 112, 2414, 1939.
- Sprince, Herbert, Lowy, Folsome C. et Behrman J. — Studies on the urinary excretion of xanthurenic acid during normal and abnormal pregnancy : a survey of the excretion of X.A. in normal non-pregnant, normal pregnant, pre-eclamptic and eclamptic women. "Am. J. Obs. et Gyn.", 62, 84 an. 1951.
- Umbreit W. et Wadell J. — Mode of action of desoxypyridoxine. "Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.", 70, 293, 1949.
- Ungar J., Parkin, Tomich E. et Muggleton. — Effect of Pyridoxine on the Action of Isoniazid. "Lancet", n° 6831, 31 juillet 1954.
- Varadi S. et Kellebert T. — Agranulocytosis after INH therapy. "Lancet", p. 145, 1953.
- Vilter R., Mueller J., Glazer H., Jarrold T., Abraham J., Thompson C. et Hawkins V. — The effect of vitamine B6 deficiency induced by Desoxypyridoxine in human Beings. "J. of Lab. et Clin. Med.", sept. 1953. Vol. 42, n° 3, p. 335.
- Wacshtein et Gudaitis A. — Disturbance of vitamin B6 metabolism in pregnancy. "J. of Lab. et Clin. Med.", 40, 55, 1952.
- Wacshtein et Gudaitis A. — The detection of vitamin B6 deficiency. An improved method for the rapid determination of xanthurenic acid in urine. "Am. J. Clin. Path.", 22, 652, 1952.