

Tableau II.

ml. sol. I 0,1 N . . . . .	16,2
millimol. SO <sub>2</sub> correspondantes . .	0,081
millimol. SO correspondantes . .	0,0405
mgr. SO <sub>4</sub> Ba calculés pour SO <sub>2</sub> .	18,9
mgr. SO <sub>4</sub> Ba calculés pour SO .	9,45
mgr. SO <sub>4</sub> Ba trouvés . . . . .	20,0

Ces résultats montrent de façon indiscutable qu'il s'agit bien ici de sulfite. Il serait encore prématuré de tirer de ces résultats des conclusions définitives: en particulier, il est difficile de dire si le sulfite provient immédiatement de la scission enzymatique de l'acide cystéine-sulfinique, ou s'il prend naissance à partir d'acide sulfoxylique, par transformation ultérieure de ce dernier, qui serait alors la première substance résultant de la scission de l'acide sulfinique. Des expériences sont actuellement en cours pour résoudre ce point.

## RÉSUMÉ.

L'injection intraveineuse d'acide cystéine-sulfinique chez le lapin provoque un accroissement important de la quantité de thiosulfate excrété par l'urine. D'autre part, l'acide cystéine-sulfinique, mis en contact avec du foie broyé de lapin, est scindé avec formation de sulfite, par suite d'une réaction fermentaire dont le mécanisme n'est pas encore élucidé.

Lyon, Laboratoire de Chimie biologique, Institut de Chimie de l'Université.

### 157. Les substances agissant sur la résistance et la perméabilité capillaires et la notion de vitamine P

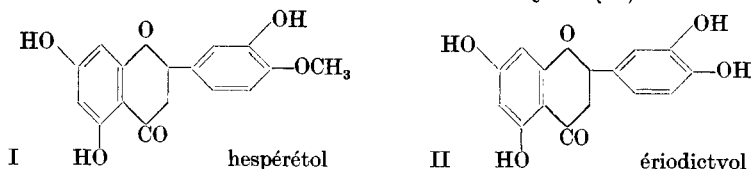
par M. Javillier et J. Lavollay.

(28 V 46)

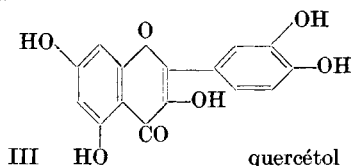
Nous limitons cet exposé à certaines notions établies par plusieurs chercheurs associés aux efforts de nos laboratoires depuis que, en novembre 1939, l'un de nous, préoccupé par la recherche d'agents pouvant limiter les hémorragies des blessures de guerre<sup>1)</sup>, orienta ses collaborateurs vers l'étude de la «vitamine P», mise en évidence en 1936 par M. *Szent-Györgyi*.

D'après ce savant, la vitamine P accroît la résistance et diminue la perméabilité aux protéines des vaisseaux capillaires. Elle était présentée sous forme d'un extrait de citron, la «citrine», dont les constituants n'étaient pas en proportion constante et dont l'activité fut

attribuée successivement à l'hespéridoside, hétéroside de la trihydroxy-5,7,3'-méthoxy-4'-flavanone (I), puis à l'ériodictyolglucoside, hétéroside de la même flavanone déméthylée (II).



La citrine renferme en outre un hétéroside du quercétol (tétrahydroxy-5,7,3',4'-flavonol) (III). Nous tenons pour bien établi que la citrine renforce effectivement la résistance et diminue la perméabilité pathologique des capillaires chez l'homme.



*Szent-Györgyi* avança que les hémorragies du scorbut expérimental ont pour origine une carence en vitamine P associée à la carence en acide ascorbique. De ses publications, il ressort que la vitamine P doit être considérée comme une flavanone aux propriétés exceptionnelles, douée d'une activité particulière vis-à-vis des agents d'oxydation.

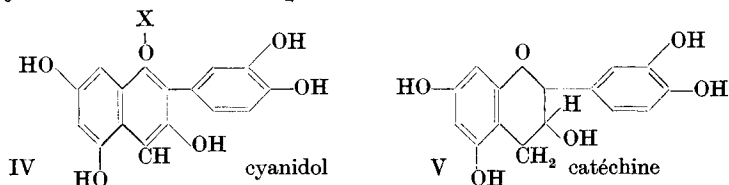
Les acquisitions de nos laboratoires ont fait disparaître la notion d'une spécificité étroitement liée à la structure flavonique, l'activité P ayant été trouvée à des corps de structures diverses; elles permettent en outre d'interpréter le mode d'action de toutes ces substances <sup>6) 8) 9) 10) 16) 18) 19) 20) 24) 29) 31)</sup>.

Dans ces études, l'activité des substances est éprouvée sur le cobaye par la technique de la ventouse de *Borbély*, adaptée à cet animal. On retient comme chiffre de résistance vasculaire la plus petite dépression, exprimée en cm de Hg, qui, exercée pendant 15 secondes, est susceptible de faire éclater les vaisseaux cutanés. On injecte la substance à éprouver dans le péritoine et on fait plusieurs mesures à des intervalles de temps convenablement choisis. Pour les recherches de laboratoire, cette méthode s'avère rapide, sensible et fidèle.

La perméabilité capillaire est moins facilement mesurable, mais les premières observations cliniques de *Szent-Györgyi* et les déterminations postérieures de *Chiray*, *Lavollay* et *Maschas*<sup>7) 20)</sup>, ont établi la corrélation qui existe entre l'accroissement de la résistance et la restriction de la perméabilité.

*A quelles substances appartient la faculté d'accroître la résistance vasculaire?* Elle appartient, avec des intensités très diverses, à de nombreux corps du groupe des hydroxy-flavones, flavanones et flavonols et à leurs hétérosides; à des cyanidols (IV) et à leurs hétéro-

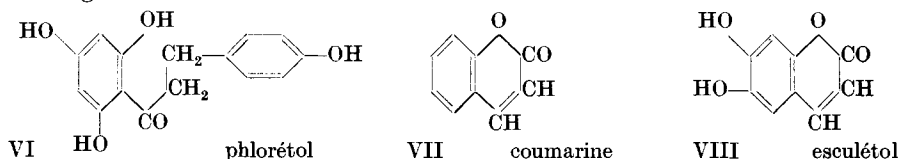
sides; à une catéchine (V). On notera le fait important que l'activité n'est pas liée à la présence du groupement carbonyle situé en 4 dans les flavones, ce groupement étant transformé en un  $-\text{CH}=\text{O}$  dans les anthocyanidols et en un  $\text{CH}_2$  dans les catéchines.



La *d*-catéchine du cachou (*d*-3,5,7,3',4'-penta-oxy-phénylbenzodihydropyrane), extraite suivant la technique habituelle, est inactive. Du cachou d'Acacia Catechu, on a obtenu, grâce à une technique nouvelle, une catéchine active. 2 mg de cette substance élèvent la résistance vasculaire pendant 3 à 4 jours. En soumettant cette catéchine à des recristallisations, on a abouti à un corps présentant les mêmes constantes physiques (P.F. et P.R.), mais inactif. L'activité s'était concentrée dans les eaux mères, et était en corrélation avec la réaction suivante: légèrement chauffé avec une trace d'alcali, le produit développe une coloration pourpre, disparaissant en milieu acide et réapparaissant par retour à l'alcalinité. Des faits analogues furent observés avec les catéchines du Gambir et de la noix de cola.

La catéchine existe sous deux formes épimères, résultant de la structure spatiale du groupement  $\text{CHOH}$ . L'activité trouvée à la première préparation de catéchine était liée à la présence d'une petite quantité de la véritable substance active, la *d*-épicatechine. Par la suite, on a pu, par diverses méthodes d'épimérisation, transformer la *d*-catéchine en produit actif sur la résistance vasculaire; cette activité est considérable:  $1/100$ ème de mg élève la r.v. du cobaye de 17 à 35 cm de mercure en 1 heure et demie;  $1/1000$ ème de mg l'élève de 20 à 29 cm. Cette activité est, suivant la méthode d'appréciation, de 500 à 1000 fois plus forte que celle de la citrine\*) 6)9)10)14)18).

Peu après avoir montré l'activité du produit d'épimérisation de la catéchine, l'un de nous<sup>30)31)</sup> a trouvé la haute activité du phlorizoside et de son aglycone, le phlorétol (VI), qui dérive d'une flavanone par ouverture de l'hétérocycle. Le phlorizoside est actif à la dose du microgramme.



\*) Les catéchines qui n'avaient été décelées que chez de rares espèces exotiques, ont été identifiées par une réaction nouvelle dans de nombreux végétaux de nos régions et dans les vins<sup>15, 21)</sup>.

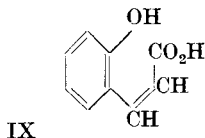
La notion de spécificité des flavones était déjà atteinte par ces acquisitions; elle le fut à nouveau par la découverte de l'activité physiologique d'un nouveau groupe de composés. La *coumarine* (VII) (lactone de l'acide ortho-hydroxy-cinnamique) possède une activité sensible, et plusieurs de ses dérivés, parmi lesquels l'*esculétol* (VIII) et l'*esculoside*, ont une activité considérable. Un microgramme de ce dernier élève la r. v. du cobaye de 18 à 30 cm de mercure. Au  $\frac{1}{10\,000}$ ème de mg, il est actif <sup>22, 26</sup>). Notons que l'*esculétol* (6,7-dihydroxy-coumarine) est un orthodiphénol et possède une fonction lactone; c'est d'autre part un dérivé de l' $\alpha$ -pyrone, tandis que flavones et flavonols dérivent de la  $\gamma$ -pyrone. Ainsi, l'activité n'est pas nécessairement liée à l'existence du cycle  $\gamma$ -pyronique ou de ses dérivés par réduction.

Existe-t-il cependant, chez les substances actives, un groupement d'atomes commun auquel l'activité puisse être rapportée<sup>31</sup>?)

Un groupement orthodiphénol, comme on en trouve dans l'*ériodictyol*, le *quercétol*, l'*esculétol*, la *catéchine*, etc., est-il nécessaire, ainsi que l'admettait *Szent-Györgyi*? Non, car on ne le trouve point dans certains corps actifs: *morinol*, *phlorétol*, plusieurs dérivés de la *coumarine*\*).

Dans la série des corps actifs de structure flavonique, l'ouverture de l'hétérocycle gouverne-t-elle l'activité? Le *phlorétol*, qui est très actif, peut être considéré comme provenant d'une flavanone dont l'hétérocycle serait rompu par hydrogénation. En outre, au cours de l'épimérisation de la *d*-catéchine, la transformation qui conduit à une substance active ne consiste-t-elle pas en l'ouverture du cycle oxygéné, conduisant à un produit ayant une structure de chalcone et avec mise en évidence de *phloroglucinol*? Cette hypothèse reste sans confirmation expérimentale.

En comparant dans le même esprit les produits d'ouverture de l'anneau lactonique des dérivés de la *coumarine* (IX) avec les produits provenant de la rupture de l'hétérocycle des substances dérivées du *phénylchromane*, l'un de nous<sup>31</sup>) a fait remarquer l'analogie de structure de ces composés, les uns et les autres caractérisés par l'existence d'une fonction phénolique en ortho par rapport à une chaîne latérale.



Les substances actives possèdent-elles une fonction biochimique commune, permettant d'interpréter leur action sur la résistance vasculaire?

\*) Ces derniers étudiés par l'un de nous avec *Ch. Mentzer* et n'ayant pas encore été l'objet de publication.

Dès 1940, *Lavollay* et *Neumann* ont supposé que la vitamine pouvait exercer ses effets dans l'organisme *en retardant l'inactivation de l'adrénaline*<sup>2)</sup>. *In vitro*, en effet, des extraits de vitamine P, divers dérivés de la flavone et du flavonol, des catéchines, l'esculétol, etc., protègent l'adrénaline contre l'oxydation — propriété qui a été établie par spectrophotométrie, par des mesures au *Warburg* et par les techniques pharmacodynamiques<sup>2) 3) 5) 9) 11) 12)</sup>. En outre, la catéchine épimérisée, vitamine P très active, prolonge, chez l'animal vivant, les effets classiques de l'adrénaline, par exemple la contraction de la membrane nictitante du chat<sup>6) 9) 10) 12) 14) 17) 18) 22) 30) 31)</sup>.

D'autre part — et c'est ce qu'il importait de démontrer —, *l'adrénaline elle-même possède la propriété de relever la résistance vasculaire*. Un mg d'adrénaline fait passer chez l'homme la résistance vasculaire de 30 cm, chiffre normal, à 50 ou 60 cm de mercure en moins d'une heure (*Parrot* et *Lavollay*). Cette action tardive de l'adrénaline sur les capillaires est durable et peut être rapprochée de celle qu'elle exerce sur le temps de saignement. L'adrénochrome possède la même propriété<sup>16) 30)</sup>.

De plus, un certain nombre d'inhibiteurs classiques de l'oxydation de l'adrénaline sont actifs sur la résistance vasculaire. Les acides aminés sont parmi les meilleurs inhibiteurs; ils prolongent ou amplifient certains des effets physiologiques de l'hormone. Or, ils se révèlent d'une haute activité sur la résistance vasculaire<sup>24) 29) 30)</sup>.

La thio-urée, le sulfocyanure de potassium, la cystéine, le carbonate de guanidine, l'acétochloroforme, bons inhibiteurs de l'oxydation de l'adrénaline, élèvent la résistance vasculaire. *L'acide ascorbique, protecteur de l'adrénaline in vivo et in vitro, possède la même propriété\**, contrairement à ce qui était admis depuis la mise en évidence du facteur P<sup>23) 24) 25) 27) 30)</sup>. Le pyrogallol prolonge l'action de l'adrénaline sur la membrane nictitante du Chat, il est très actif sur la résistance vasculaire<sup>23) 24) 30)</sup>.

Inversement, une substance antagoniste de l'adrénaline, l'ergotamine que nous avons expérimentée grâce à l'aimable envoi de MM. *Stoll* et *Rothlin*, provoque un abaissement de la résistance vasculaire.

Il semble donc *que l'on soit en droit d'interpréter l'action des substances actives par un effet de protection de l'adrénaline*. Il est d'ailleurs possible qu'elles possèdent une action propre sur les parois des vaisseaux.

La multiplicité des substances actives sur la résistance vasculaire nous oblige à *poser la question de savoir si l'on peut maintenir le terme de «vitamine P»*. Nous ne trouvons pas ici une spécificité aussi étroite que celle à laquelle nous nous sommes habitués l'étude des vitamines. Nous avons appris la nécessité dans l'alimentation d'édifices moléculaires très particuliers: une lactone dérivée d'un sucre exceptionnel, un stérol

\*) Ce qui est en accord avec les idées émises dès 1939.

qui a ouvert son cycle B, une naphtoquinone, un dérivé de l'isoalloxazine, etc. ... Rien d'analogue ici.

D'autre part, on n'a jamais réalisé de carence P exclusive; on n'a jamais décrit d'avitaminose P, comme on décrit des avitaminoses A, B, ou PP. *Lavollay* et *Sevestre* ont établi que *l'acide ascorbique, à dose suffisante, guérit la fragilité vasculaire du scorbut expérimental*<sup>27) 30)</sup>. En outre, il n'a pas encore été possible d'établir un régime expérimental, d'où serait absente toute substance capable d'intervenir, par elle-même, ou par ses produits de métabolisme, sur la résistance capillaire. Doit-on continuer à user du terme de vitamine P ou rejeter ici le mot de vitamine? Nous n'y attachons qu'une minime importance.

Est une vitamine, tout principe organique qui, présent dans les aliments naturels est nécessaire, à faible dose, au maintien de l'équilibre physiologique. La question est de savoir s'il existe, dans les aliments usuels de l'homme et de l'animal, des substances dont de petites doses maintiennent la résistance et l'imperméabilité aux protéines des capillaires. *Si tel est le cas, et nous savons qu'il en est ainsi, ces substances sont des vitamines P*, ce qui ne s'oppose pas à ce que d'autres substances, naturelles ou artificielles, possèdent des activités identiques ou supérieures. Pour ces dernières, le terme de vitamine serait abusif et l'on aurait simplement à faire à des substances pharmacologiquement actives.

Dans le domaine des vitamines incontestées, on pourrait déjà relever quelques faits analogues; aussi, à notre sens, n'y a-t-il pas d'inconvénient grave à user du terme de vitamine P. Il suffit que les biochimistes s'entendent sur la portée des mots dont il font communément usage.

Laboratoires de Chimie biologique de la Faculté des Sciences\*)  
et du Conservatoire National des Arts et Métiers (Paris)\*\*).

#### BIBLIOGRAPHIE\*\*\*).

1) *M. Javillier*, Sur l'emploi aux Armées de la vitamine C (acide ascorbique) comme agent hémostatique. Rapports au C.N.R.S.A. et aux autorités militaires. Novembre 1939.

2) *J. Lavollay* et *J. Neumann*, La fonction vitaminique P. Action chimique, pharmacodynamique et physiologique de substances naturelles inhibant l'autoxydation de l'adrénaline. C. r. **212**, 251—3 (1941).

3) *J. Lavollay*, Prolongation des effets de l'adrénaline sur l'intestin isolé de cobaye en présence de substances polyphénoliques naturelles dérivées de la flavone (phénylbenzo- $\gamma$ -pyrone). C. r. Soc. Biol. **135**, 1193 (1941).

4) *J. Lavollay* et *J. Neumann*, Activation du système d'oxydation peroxydasique de l'adrénaline par des substances polyphénoliques naturelles dérivées de la flavone (phénylbenzo- $\gamma$ -pyrone). C. r. **213**, 193—95 (1941).

5) *J. Lavollay*, Durée des effets inhibiteurs de l'adrénaline sur l'intestin isolé de Cobaye; sa prolongation par des dérivés hydroxylés de la flavone. Emploi d'un dispositif nouveau pour cette étude. C. r. **214**, 287—90 (1942).

\*) Prof. *M. Javillier*.

\*\*) Prof. *M. Javillier*, puis *J. Lavollay*.

\*\*\*) Limitée aux travaux issus des laboratoires des auteurs de cette note.

<sup>6)</sup> *J. Lavollay et J. L. Parrot*, Sur la nature de la vitamine P. Activité de la catéchine (pentahydroxyphénylbenzo- $\gamma$ -pyrane) sur la résistance capillaire. C. r. **215**, 496—98 (1941).

<sup>7)</sup> *Chiray, Lavollay et Maschas*, Un essai thérapeutique de l'extrait flavonique des écorces d'oranges dans un cas de cirrhose éthylique avec purpura. La Revue du Foie, **1**, 53 (1942).

<sup>8)</sup> *A. Sevin*, Activité comparée de différents dérivés polyhydroxylés de la flavone sur la résistance capillaire du cobaye normal et du cobaye scorbutique. C. r. **216**, 505—07 (1943).

<sup>9)</sup> *J. Lavollay*, Activité vitaminique P et résistance capillaire. Ann. Pharm. fr. **1**, 39 (1943).

<sup>10)</sup> id., La vitamine P. C. r. Soc. biol. **137**, 23 (1943).

<sup>11)</sup> *J. L. Parrot*, La vitamine P, recherches physiologiques. C. r. Soc. biol. **137**, 171 (1943).

<sup>12)</sup> *J. Lavollay*, L'autoxydation des diphenols, en particulier de l'adrénaline. Etat actuel du problème de la structure et du rôle fonctionnel de la vitamine P. *Hermann*, édit. 1943, 138 pages.

<sup>13)</sup> *J. Lavollay et M. Vignau*, Sur une méthode d'oxydation de la catéchine en cyanidol. Application de cette réaction. C. r. **217**, 86—88 (1943).

<sup>14)</sup> *J. Lavollay, J. L. Parrot et J. Sevestre*, Sur la nature de la vitamine P. L'épicatéchine, substance jusqu'ici la plus active sur la résistance capillaire. C. r. **217**, 540 (1943).

<sup>15)</sup> *J. Lavollay, J. Sevestre et J. Dussy*, Sur la présence de catéchines dans un certain nombre d'espèces végétales alimentaires. C. r. **218**, 82 (1944).

<sup>16)</sup> *J. L. Parrot et J. Lavollay*, Sur le mode d'action de la vitamine P. Une propriété nouvelle de l'adrénaline, son activité sur la résistance des capillaires. C. r. **218**, 211—13 (1944).

<sup>17)</sup> *J. L. Parrot et J. Lavollay*, La vitamine P. L'inactivation de l'adrénaline dans l'organisme et son ralentissement par l'épicatéchine. C. r. Soc. Biol. **138**, 82 (1944).

<sup>18)</sup> *J. L. Parrot, J. Lavollay, J. Sevestre et P. Galmiche*, Sur la vitamine P. Action de l'épicatéchine sur la résistance des capillaires. C. r. Soc. Biol. **138**, 179 (1944).

<sup>19)</sup> *A. Sevin et J. Lavollay*, Action de l'acide ascorbique sur la teneur en histamine de l'organisme. Mécanisme de cette action. C. r. **218**, 764 (1944).

<sup>20)</sup> *H. B. Maschas et J. Lavollay*, Les modifications de la perméabilité capillaire et leurs conséquences. Rôle des vitamines P. Sem. Hôp. Paris, N° du 15 Nov. 1944.

<sup>21)</sup> *J. Lavollay et J. Sevestre*, Le vin considéré comme un aliment riche en vitamine P. C. r. Ac. Agric., **30**, 259 (1944).

<sup>22)</sup> id., Sur la nature de la vitamine P. Remarquable activité de l'esculoside sur la résistance capillaire. C. r. **218**, 979—80 (1944).

<sup>23)</sup> *J. Lavollay*, Action des inhibiteurs classiques de l'oxydation de l'adrénaline sur la résistance capillaire du cobaye, C. r. **219**, 318—20 (1944).

<sup>24)</sup> id., La fonction vitaminique P. Elévation de la résistance capillaire du Cobaye par les inhibiteurs classiques de l'oxydation de l'adrénaline. C. r. Soc. Biol., **138**, 801 (1944).

<sup>25)</sup> id., L'action de l'acide ascorbique sur la résistance capillaire du cobaye normal. Comparaison avec celle des vitamines P. C. r. Soc. Biol., **138**, 816 (1944).

<sup>26)</sup> id., Sur la vitamine P. Action de l'esculoside et de l'esculétol sur la résistance des capillaires. C. r. Soc. Biol., **139**, 270 (1945).

<sup>27)</sup> *J. Lavollay et J. Sevestre*, Action positive de l'acide ascorbique sur la résistance vasculaire du cobaye normal et du cobaye scorbutique. C. r. **220**, 472—74 (1945).

<sup>28)</sup> *M. Javillier*, La notion de Vitamine P. Société médico-chirurgicale des Hôpitaux libres, 7 juillet 1945.

<sup>29)</sup> *J. P. Soulier et J. Lavollay*, Inaptitude de l'esculoside (vitamine P<sub>2</sub>) à modifier le taux de prothrombine chez l'Homme. Revue de biologie clinique, **1945**.

<sup>30)</sup> *J. Lavollay*, Recherches sur la vitamine P. Congrès de la Victoire de l'A.F.A.S., octobre 1945.

<sup>31)</sup> id., La vitamine P du point de vue chimique. Congrès de la Victoire de l'A.F.A.S., octobre 1945.