

300. Acide ptéroylsulfoglutamique et antivitamines

par Raymond Gavard et Max Viscontini.

(15 X 49)

La découverte en 1940 par Woods¹⁾ de l'action compétitive du sulfanilamide et de l'acide para-aminobenzoïque (ac. p-AB) le conduisit à développer la théorie des antivitamines dont le succès est allé toujours croissant malgré le petit nombre de résultats pratiques auxquels cette théorie a donné naissance. Woods définit lui-même une action antivitaminique en termes suivants²⁾:

«Le p-aminophénylsulfamide *en raison de sa similitude de structure*³⁾ avec l'acide p-AB entre en compétition avec ce dernier vis-à-vis de l'enzyme responsable de l'utilisation ultérieure de cette substance essentielle pour la cellule»; autrement dit et en généralisant, pour présenter une activité inhibitrice, une substance doit posséder une structure voisine de celle d'un métabolite ou d'un corps organique prenant part à une réaction chimique assurant le bon fonctionnement de la cellule vivante; du fait même de leur similitude ces deux produits peuvent être utilisés indifféremment; s'il s'agit du produit naturel le bon fonctionnement est assuré, s'il s'agit de l'autre il en résultera un trouble avec toutes ses conséquences antibiotiques.

Cette théorie sembla recevoir une éclatante confirmation lorsque l'acide p-AB fut isolé de la levure, puis plus tard lorsqu'il fut établi qu'il entraînait dans la constitution de l'acide folique (I). On admit donc que les sulfamides bloquaient par un procédé quelconque la transformation de l'acide p-AB en acide folique et la sulfamidorésistance trouva son explication dans le fait que certains microbes assimilent directement l'acide folique du milieu dans lequel ils se développent sans avoir à en faire la synthèse⁴⁾. Ceci est confirmé par le fait qu'en milieu carencé en acide folique, aucune bactérie ne présente de sulfamidorésistance.

Il est pourtant permis de se demander si seule la similitude de structure de l'acide p-AB et du sulfanilamide est cause de l'action bactériostatique de ce dernier. Une première réponse peut être donnée par l'étude de l'acide ptéroylsulfoglutamique (II) synthétisé par l'un de nous⁵⁾ car l'acide p-AB et le sulfanilamide d'une part, l'acide folique et l'acide ptéroylsulfoglutamique d'autre part possèdent

¹⁾ Woods, Brit. J. exp. Path. **21**, 74 (1940).

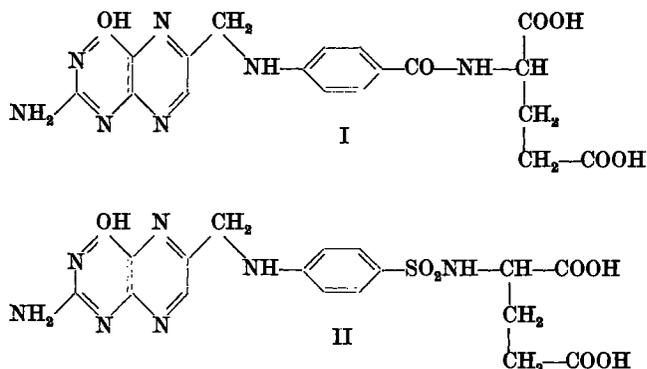
²⁾ Woods, Bl. Soc. chim. biol. **30**, 730 (1948).

³⁾ C'est nous qui soulignons.

⁴⁾ Aubagen, Z. Physiol. Chem. **283**, 195 (1949).

⁵⁾ Viscontini et Meier, Helv. **32**, 877 (1949).

les mêmes rapports de similitude; de plus l'acide folique est indispensable à certaines bactéries (*Strep. faecalis*, *Lact. casei*) tout comme l'acide p-AB l'est à d'autres (*Lact. arabinosus*). On pourrait donc attendre une action antifolique de l'acide ptéroylsulfoglutamique sur les premières de même qu'il existe une action anti p-AB sur les secondes.



En fait il n'en est rien. Jusqu'aux doses considérables de 100 mg par litre de milieu de culture, l'acide ptéroylsulfoglutamique n'entrave en aucune manière le développement de *Strep. faecalis* et de *Lact. casei*. Nous avons utilisé des milieux de culture synthétiques ne renfermant vraisemblablement pas plus de 0,01 γ d'acide folique par litre (à la limite, de culture visible en 24 heures à 37°); dans ces conditions encore le développement de *Strep. faecalis* n'est pas ralenti par une concentration 10⁷ fois plus grande d'acide ptéroylsulfoglutamique.

Nous avons vérifié en outre que la croissance de *Lact. arabinosus* et de *Staph. aureus* n'est pas inhibée par les mêmes quantités de ce produit. Ces résultats nous montrent avec quelle prudence on doit aborder l'étude des activités bactériostatiques ou antivitaminiques. Ces phénomènes sont très complexes, beaucoup plus qu'on ne l'a cru très souvent et ne se réduisent vraisemblablement pas à un seul déplacement mécanique causé par une simple similitude de structure. Von Euler et ses collaborateurs¹⁾ avaient déjà exprimé les mêmes doutes en prenant l'exemple des amides de l'acide nicotique et de l'acide pyridine- β -sulfonique. Trois ans plus tard Karrer et Ruckstuhl²⁾, après des essais infructueux de déplacement de la vitamine B₂ par la dichloro-6,7-vitamine B₂ dans le ferment jaune, étaient arrivés aux mêmes conclusions. La question reste donc entièrement posée et doit encore trouver son explication correcte.

¹⁾ Von Euler, B. 75, 1876 (1942).

²⁾ Karrer et Ruckstuhl, Schweiz. Akad. Med. Wiss. 1, 236 (1945).

Nous tenons à remercier M. le Professeur *Karrer* pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail, MM. les Professeurs *Moser* et *Grumbach* pour certaines souches microbiennes qu'ils nous ont procurées, et la *Fondation pour les recherches scientifiques de l'Université de Zurich* pour l'aide matérielle qu'elle a mise à notre disposition.

Partie expérimentale.

Nous nous sommes servis de milieux de culture analogues à ceux que nous avons utilisés précédemment¹⁾. Nous en rappelons rapidement la constitution:

| | | | |
|--|--------|--|--------|
| Glucose | 10 g | MgSO ₄ , 7 H ₂ O | 200 mg |
| Caséine hydrolysée ²⁾ | 10 g | FeSO ₄ , 7 H ₂ O | 10 mg |
| Acétate de sodium. | 2 g | MnSO ₄ , 7 H ₂ O | 10 mg |
| K ₂ HPO ₄ | 2,5g | NaCl | 10 mg |
| KH ₂ PO ₄ | 2,5g | Pantothénate de sodium. | 1 mg |
| Tryptophane | 50 mg | Nicotamide | 5 mg |
| Cystéine (chlorhydrate) | 200 mg | Lactoflavine | 1 mg |
| Uracile | 5 mg | Pyridoxine | 1 mg |
| Adénine | 5 mg | Aneurine | 1 mg |
| Guanine | 5 mg | Biotine | 1 γ |
| H ₂ O 1000 cm ³ ; p _H final 6,8 | | | |

L'acide folique et l'acide ptéroylsulfol glutamique sont ajoutés stérilement dans les tubes à essais au moment de leur emploi.

Les cultures sont faites à 37° pendant une durée variable selon les expériences.

Le développement microbien a été suivi par mesures néphélométriques à l'électromètre de *Meunier* en lumière orange, ou directement à l'œil par comparaison.

Voici quelques-unes parmi les nombreuses expériences que nous avons effectuées:

Streptococcus faecalis.

| Acide folique par litre | Acide ptéroylsulfo- glutamique par litre | Mesures néphé- ométriques | | |
|----------------------------|---|------------------------------|------|------|
| | | 24 h | 38 h | 48 h |
| 0 | 0 | 28 | 210 | 250 |
| 1 γ | 0 | 36 | 590 | 730 |
| 0 | 1000 γ | 30 | 220 | 240 |
| 0 | 5000 γ | 24 | 240 | 250 |
| 0 | 10000 γ | 23 | 260 | 260 |
| 1 γ | 1000 γ | 31 | 640 | 800 |
| 1 γ | 5000 γ | 30 | 640 | 770 |
| 1 γ | 10000 γ | 27 | 590 | 770 |

Streptococcus faecalis.

| Acide folique par litre | Acide ptéroylsulfo- glutamique par litre | Croissance en | | |
|----------------------------|---|---------------|------|------|
| | | 16 h | 24 h | 48 h |
| 0,01 γ | 0 | + | ++ | +++ |
| 0,01 γ | 10000 γ | + | ++ | +++ |
| 0,01 γ | 100000 γ | + | ++ | +++ |

¹⁾ *Viscontini, Gavard et Millet*, Ann. Inst. Pasteur **74**, 113 (1948).

²⁾ Par voie acide ou par voie enzymatique.

Lactobacillus casei.

| Acide folique par litre | Acide ptéroylsulfo- glutamique par litre | Mesure néphélométrique après 18 heures | |
|----------------------------|---|---|----|
| 0 | 0 | 40 | 45 |
| 0,1 γ | 0 | 69 | 75 |
| 0 | 1 000 γ | 45 | 45 |
| 0 | 5 000 γ | 45 | 47 |
| 0 | 10 000 γ | 51 | 56 |
| 0,1 γ | 1 000 γ | 82 | 82 |
| 0,1 γ | 5 000 γ | 82 | 85 |
| 0,1 γ | 10 000 γ | 82 | 85 |

Pyococcus aureus (sur bouillon de viande ordinaire).

| Acide ptéroylsulfo- glutamique par litre | Croissance en | |
|---|---------------|-----------|
| | 10 heures | 18 heures |
| 0 | ++ | +++ |
| 100 000 γ | ++ | +++ |

RÉSUMÉ.

L'acide ptéroylsulfo-glutamique ne présente aucune action inhibitrice vis-à-vis de l'acide folique. Le mode d'action des «antivitamines» est discuté à l'occasion de ce résultat.

Institut Pasteur de Paris,
Institut de Chimie de l'Université de Zurich.

301. Sur l'acide nitro-4-éthoxy-2-benzoïque

par Henri Goldstein et René Brochon.

(15 X 49)

L'acide nitro-4-éthoxy-2-benzoïque (II) était inconnu; nous l'avons obtenu par oxydation du nitro-4-éthoxy-2-toluène (I) au moyen de permanganate de potassium.

