

# De la vitamine K au Dicoumarol : recherches sur les anti-vitamines K

Autor(en): **Meunier, Paul**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin de la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles =  
Bulletin der Naturforschenden Gesellschaft Freiburg**

Band (Jahr): **38 (1944-1947)**

PDF erstellt am: **16.05.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-308193>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

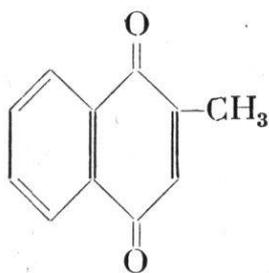
## De la vitamine K au Dicoumarol

### Recherches sur les anti-vitamines K

par PAUL MEUNIER.

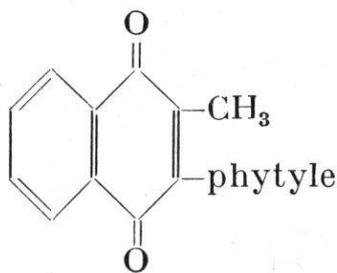
#### I. Structure et activité hémorragique.

Il est bien établi que des dérivés très simples de la naphtoquinone possèdent au plus haut degré l'activité vitaminique K, c'est-à-dire la propriété de remonter à sa valeur normale la prothrombine du sang circulant des animaux carencés. Ajoutons même que la méthyle-2-naphtoquinone (I) est plus active que la vitamine K...<sup>1</sup> (naturelle) (II), elle-même plus active que le phticol, méthyle-2-oxy-3-naphtoquinone (III)



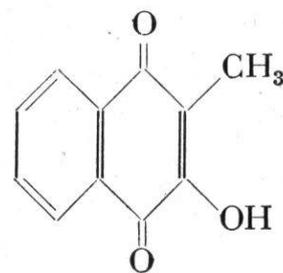
I

Activités: 3 à 4



II

1

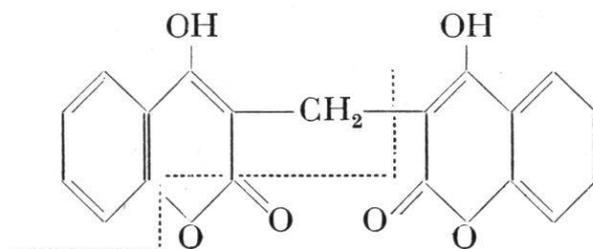


III

1/200-1/300

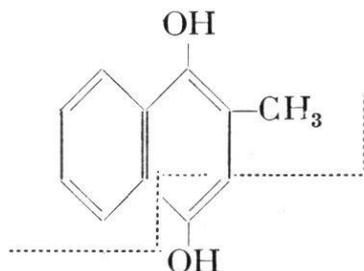
Disons enfin que sous la forme réduite d'*hydroquinones* l'activité de ces produits se conserve.

Or en 1941, Link et ses coll.<sup>2</sup> aux Etats-Unis nous faisaient connaître la constitution chimique de l'agent responsable de cette curieuse maladie dite du « Mélilot gâté ». Il s'agit d'accidents hémorragiques qui surviennent chez le bétail, les lapins, etc., qui ingèrent ce fourrage. Voici la formule développée du composé toxique, identifié par les auteurs américains:



C'est la méthylène-3-3'-bishydroxy-4-4'-coumarine, qu'ils nomment *dicoumarol*.

On ne peut manquer de faire un rapprochement entre la structure chimique de ce composé et celle de la naphthohydroquinone :



On était déjà à l'époque sous l'influence des idées qui venaient de se faire jour en physiologie microbienne selon lesquelles une modification parfois légère à la molécule d'une vitamine ou d'un facteur de croissance pouvait aboutir à un produit d'activité inverse, un antagoniste de la croissance microbienne<sup>3</sup>.

C'était pour nous l'occasion de rechercher si ce qu'on a appelé fort justement les *antivitamines* était une réalité valable aussi pour les animaux supérieurs.

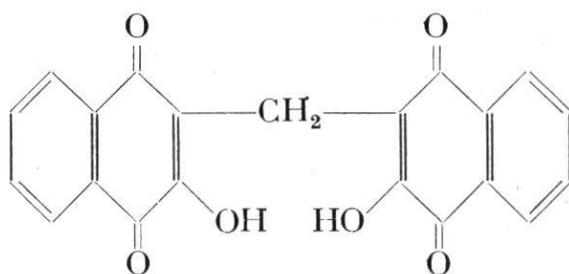
Le *dicoumarol* pouvait alors être considéré comme une *antivitamine* d'un type nouveau, une *antivitamine K*.

La *spécificité* tout à fait particulière de l'activité physiologique de ce toxique semble déjà confirmer un peu ce point de vue. En effet, son action semble consister uniquement en la baisse de la prothrombine du sang, c'est-à-dire qu'elle est exactement opposée à celle d'une vitamine K sans qu'une autre fonction physiologique soit atteinte.

Quant à l'*antagonisme* auquel on doit raisonnablement s'attendre entre la vitamine et l'anti-vitamine, il a été plus difficile à établir. Nous l'avons nous-mêmes constaté dès 1942<sup>4</sup> en opposant à des doses relativement faibles de dicoumarol (1 à 3 mg) des doses importantes de 2-méthyl-naphthoquinone (7 à 10 mg au moins) chez le lapin de 2 kg. Depuis, cette interaction a été fréquemment niée ou affirmée selon les conditions de posologie adoptées dans les essais et aussi les animaux employés (l'âge même des lapins paraît intervenir). Il faut, de plus, une méthode de contrôle suffisamment sensible pour évaluer la prothrombine des animaux en expérience. Nous employons une méthode photométrique personnelle<sup>5</sup> associée à la méthode primitive de Quick.<sup>6</sup>

Récemment, dans une revue générale, cet auteur<sup>7</sup> définit les conditions dans lesquelles l'action antagoniste de la vitamine K se manifeste: à très hautes doses, et après de *faibles* doses de dicoumarol.

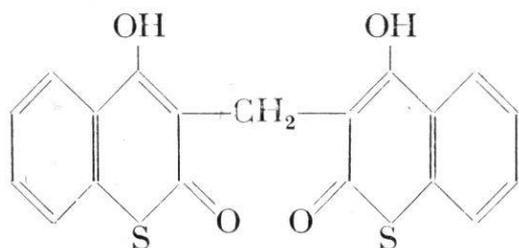
Nous avons d'autre part préparé quelques dérivés de l'hydroxy-4-coumarine pour suivre la propriété hémorragique. Et tout de suite nous avons été frappé par un fait curieux: l'hydroxy-4-méthyl-3-coumarine s'est révélée douée d'activité inverse; elle s'est montrée capable de s'opposer au moins partiellement et passagèrement à l'action hémorragique du di-coumarol. C'est-à-dire qu'elle se comporte comme une vitamine K. Nous n'avons pas pu vérifier si ce dernier produit possédait vis-à-vis du poulet carencé une certaine activité vitaminique K<sup>8</sup>.



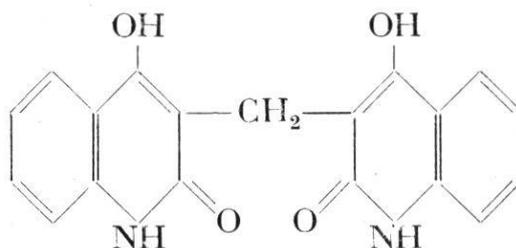
IV

En tous cas, frappé par le véritable renversement d'action que provoque ici le doublement de la molécule, nous avons cherché à généraliser ce fait. Nous nous sommes adressé à l'oxynaphtoquinone, et en condensant deux molécules en présence de formol, nous avons obtenu la méthylène-bis-oxy-naphtoquinone (IV) qui effectivement abaisse la prothrombine mais à un degré beaucoup plus faible que le dicoumarol<sup>9</sup>.

D'autres noyaux analogues ont été préparés et essayés, une hydroxy-thio-coumarine (V) et une oxyquinoléine (VI), que nous avons trouvés sous la forme symétrique bis-méthylénique également moins actifs que le dicoumarol<sup>10</sup>.



V

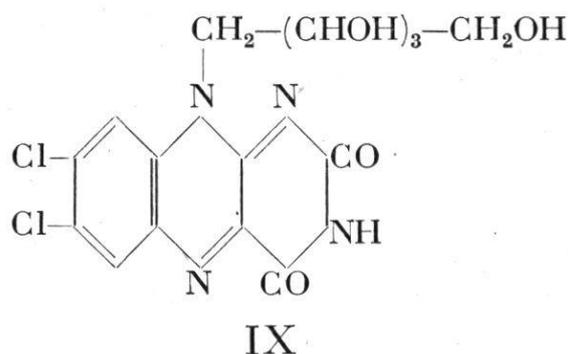
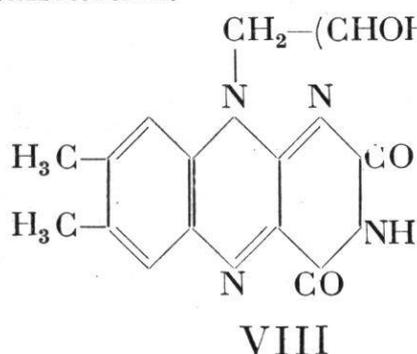


VI

Sous la forme symétrique avec liaison méthylénique, ces différents composés se placent dans l'ordre suivant d'activité décroissante: coumarine, hydroxy-thio-coumarine, oxynaphtoquinone et oxy-quinoléine.

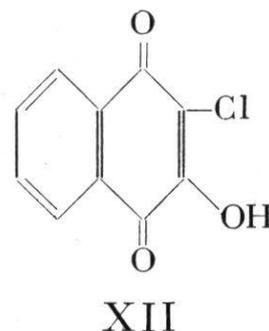
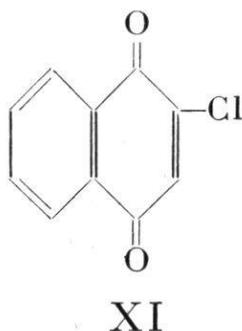
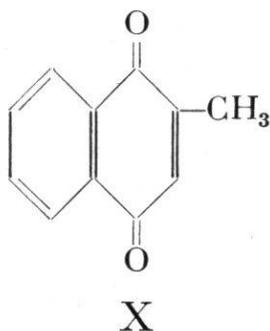
Nous inspirant ensuite des résultats obtenus par Kuhn et ses collaborateurs (cf. <sup>3</sup>) sur la lactoflavine, nous avons apporté de nouveaux exemples d'anti-vitamines K, en nous servant alors non d'une molécule doublée, mais de composés présentant une substitution au noyau de la 2-méthyle-naphtoquinone, ou des corps voisins doués d'activité vitaminique.

A la suite des observations de Grimm (voir Lettre <sup>8bis</sup>), on sait que la substitution d'un chlore à un groupe méthyle conserve en général l'isomorphisme de la molécule. R. Kuhn (cf. <sup>3</sup>) opérant une telle transformation sur les deux groupes méthyles de la lactoflavine a abouti à un corps (IX) capable de s'opposer à l'action de la lactoflavine elle-même sur la croissance de streptobacterium plantarum.



Il s'agit bien là d'un nouvel exemple d'antagonisme.

Nous avons fait subir cette même altération chimique à la 2-méthyle-naphtoquinone (X) et à la 2-méthyl-oxy-naphtoquinone (phticol) et les 2 nouveaux corps chlorés ainsi obtenus (XI et XII) se sont montrés doués d'activité hémorragique, il est vrai assez faiblement <sup>12</sup>.



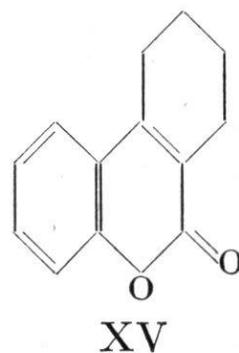
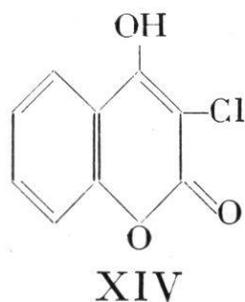
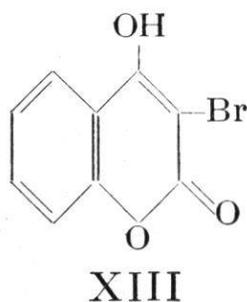
L'isomorphisme de ces corps avec les composés de départ a été vérifié dans notre laboratoire par M<sup>lle</sup> Vinet<sup>13</sup> qui leur a en outre trouvé un effet défavorable sur la croissance de *E. Coli* et d'*Aspergillus Niger*.

Dans ces expériences, la méthyle-naphtoquinone elle-même se comporte comme un inhibiteur de la croissance microbienne, mais à un degré un peu moindre que le dérivé chloré. Il est intéressant de noter ici que le même phénomène s'observe dans la coagulation : à très hautes doses, à partir de 100 mg, par ingestion, la méthyle-naphtoquinone elle-même ne manque pas, chez un lapin de 2 kg., de produire un ralentissement très marqué de la coagulation plasmatique. Mais on peut ajouter que dans ce cas, la prothrombine ne paraît pas s'abaisser au-dessous de 80% (II).

Le phénomène était seulement visible sur la courbe photométrique de la coagulation plasmatique.

Il est curieux de constater que le retard de la coagulation peut donc être produit soit par un grand excès de la vitamine elle-même, soit à doses plus faibles par un corps qui n'en diffère que très légèrement par substitution d'un halogène à un méthyle par exemple.

Nous avons voulu réaliser la même transformation dans la série coumarinique elle-même, en partant de la méthyle 3-hydroxy-4 coumarine, la vitamine K hypothétique de cette série chimique. C'est ce que nous avons effectué avec le brome (XIII); avec le chlore, le dérivé correspondant (XIV) n'a pu être encore complètement séparé de son précurseur chimique. Nous donnerons tout de même les résultats obtenus avec ce mélange, car le précurseur, l'hydroxy-4-coumarine, est complètement inactif comme hémorragique. Avec 10 mg., et mieux 20 mg. du dérivé bromé ou du mélange chloré, on obtient, *per os* chez un lapin de 2 kg., un abaissement de la prothrombine qui peut atteindre 50% en 1 à 2 jours. Un autre dérivé coumarinique à substitution relativement simple également, la cyclo-héxéno-3-4-méthyle-7-coumarine (XV) présente une activité anti-vitaminique K du même ordre :



Bien d'autres substitutions plus ou moins compliquées ont été réalisées dans la série coumarinique par nous-mêmes et d'autres chercheurs, en Amérique en particulier<sup>14</sup>. Mais aucune n'a conduit à un composé plus actif que l'anti-vitamine K naturelle, le *dicoumarol*, molécule double, *symétrique*.

Peut-être pouvons-nous avancer à ce sujet une hypothèse ? Si c'est vraiment la dimension générale, la forme d'ensemble du nouveau noyau double, naphthoquinonique ou mieux coumarinique qui compte pour l'activité hémorragique, peut-être l'activité privilégiée de la molécule double réside-t-elle avant tout dans la probabilité accrue qu'elle offre de pénétrer dans le mécanisme biochimique qui règle la fabrication de la prothrombine, en lui présentant l'une ou l'autre de ses faces identiques. Notre hypothèse de départ consistait à dire qu'elle prenait dans le mécanisme la place de la vitamine K elle-même.

Un mot suffira maintenant pour donner la conclusion de cette étude des rapports constitution-activité hémorragique : c'est le dicoumarol lui-même qui est jusqu'à ce jour l'anticoagulant agissant per os le plus actif. C'est donc à lui que tous les essais cliniques dont je voudrais vous parler en terminant ont fait appel.

## II. *Applications thérapeutiques.*

L'idée dominante des applications du dicoumarol en clinique est la lutte contre les thromboses par diminution du pouvoir de coagulation du sang. On sait déjà le rôle que commence à jouer l'héparine à cet égard. Le dicoumarol agissant per os est d'emploi plus aisé que cette dernière qui doit être administrée par la voie intra-veineuse et de manière presque continue.

En France, c'est surtout dans les centres de Paris et de Bordeaux que l'on a éprouvé la valeur de ce médicament nouveau. Près de mille malades ont déjà été traités. Les observations les plus nombreuses proviennent des cliniques d'accouchement. On doit au Dr Varangot et au Dr Vassy<sup>15</sup> une importante contribution à la lutte efficace contre les phlébites du post-partum à l'aide du dicoumarol, à des doses de 200 à 300 mg. répétées s'il le faut. Dans tous les cas le taux de prothrombine a été soigneusement contrôlé au cours du traitement qui est suspendu au-dessous de 50% de prothrombine. De cette manière les accidents hémorragiques sont

évités. Notons ici que la vitamine K n'a aucune action efficace dès que la dose de di-coumarol administrée au total approche d'un gr.

Les thèses de Laville<sup>16</sup> et de Salles<sup>17</sup> de Bordeaux confirment dans l'ensemble l'efficacité du traitement contre les phlébites en général, qui réduit considérablement la durée d'immobilisation du malade. Dans l'ensemble, on peut dire que sur trois malades traités, un est guéri, l'autre amélioré et le troisième reste insensible. Un des faits les plus constants est l'atténuation ou même la cessation de la douleur du phlébitique.

Mais les succès les plus frappants que l'on doit au dicoumarol sont sans conteste ceux qu'a obtenus en Ophtalmologie à Paris mon ami, le Dr Y. Girault d'Angély<sup>18</sup>. Ce dernier a pu en effet rendre à des sujets atteints de maladies oblitérantes des artères rétiniennes une acuité visuelle atteignant parfois la normale. On se rappellera que la thrombose de l'artère centrale de la rétine ne laisse au sujet que la simple perception lumineuse. Les améliorations ont été obtenues en 48 heures par seule ingestion de 1 g. à 1,5 g. de dicoumarol en doses fractionnées. Sur une vingtaine de cas, il y eut 7 améliorations parfois spectaculaires. Les échecs paraissent correspondre à des thrombus typiques, tous chez des sujets âgés, hypertendus et artérioscléreux.

Dernièrement enfin, le même auteur a pu améliorer par la même thérapeutique un cas classé sous le nom de « spasme de l'artère centrale de la rétine », sans thrombus. Là encore l'acuité visuelle est passée de 1/10 à 8/10 en quelques jours, alors que toutes les médications antispasmodiques avaient été vainement essayées pendant 15 jours. Cela repose le problème du mécanisme d'action de ce médicament, son effet sur la crase sanguine paraissant tout à fait insuffisant pour expliquer son efficacité. A côté de son action bien établie sur la teneur en prothrombine, n'aurait-il pas une action vasculaire proprement dite ? Et dans cette éventualité, le domaine d'application du dicoumarol se trouverait singulièrement élargi.

Tant il est vrai que l'application pose sans cesse de nouveaux problèmes à la théorie. Pour l'instant, le lien entre les deux parties de mon exposé paraît bien précaire. L'exploration chimique de la série coumarinique et de séries voisines n'a pas apporté encore à la thérapeutique un anti-coagulant utilisable supérieur au dicoumarol. La théorie de l'antivitamine elle-même n'explique en rien

l'efficacité de ce dernier contre les phlébites. Ce qui ne nous empêche pas d'utiliser ce précieux médicament, en attendant d'en comprendre mieux le mécanisme d'action.

Ces constatations ne sont pas amères; elles nous rappellent simplement qu'il y a vraiment deux points de vue différents sous lesquels on peut considérer toute étude scientifique. Ce qu'a très bien dit G. Darboux en se référant au poète Schiller: « Pour les uns, la science est une haute et sublime déesse; les autres la traitent comme une bonne vache laitière, révérence parler, et se bornent à lui demander du lait et du beurre. Après tout, les uns et les autres ont raison »<sup>19</sup>.

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup> L. FIESER, TISHLER et SAMPSON. *J. of Biol. Chem.* 1941-**137**-659-692
- <sup>2</sup> STAHMANN, HUEBNER et LINK. *J. of Biol. Chem.* 1941-**138**-513.
- <sup>3</sup> R. KUHN, *Die Chemie.* 1942, p. 1 à 20.
- <sup>4</sup> P. MEUNIER et CH. MENTZER, *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1942-**24**-371.
- <sup>5</sup> P. MEUNIER, *C. R. Ac. Sc.* 1940-**211**-668.
- <sup>6</sup> A.-J. QUICK, *Amer. J. Physiol.* 1937-**118**-260.
- <sup>7</sup> A.-J. QUICK, *Physiol. Rev.* 1944-**24**-297-318.
- <sup>8</sup> P. MEUNIER et CH. MENTZER, *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1943-**25**-80.
- <sup>8</sup><sup>bis</sup> LETTRE et INHOFFEN, *Sterine, Gallensäure u. Verw. Nat.* 1 vol. Stuttgart 1936.
- <sup>9</sup> P. MEUNIER, CH. MENTZER, BUU HOI et CAGNIANT, *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1943, **25**-384.
- <sup>10</sup> CH. MENTZER et P. MEUNIER, *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1943-**25**-379.
- <sup>11</sup> R. KUHN, WEGANT et MOELLER, *Ber.* 1943-**76**-1044.
- <sup>12</sup> P. MEUNIER, CH. MENTZER et BUU HOI, *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1945, **27**-191.
- <sup>13</sup> M<sup>lle</sup> VINET, *C. R. Soc. Biol.* 1945, **139**-155.
- <sup>14</sup> OVERMAN, STAHMANN, HUEBNER, SULLIVAN, SPERO, DOHERTY, IKAVA, GRAF, ROSEMAN et LINK, *Jour. biol. Chem.* 1944, **153**-5-24.
- <sup>15</sup> J. VARANGOT et VASSY, *Presse Médicale.* 1946, sous presse. Voir aussi S. VASSY, Thèse de Médecine. Paris 1945.
- <sup>16</sup> LAVILLE, Thèse de Médecine. Bordeaux (1945).
- <sup>17</sup> SALLES, Thèse de Médecine. Bordeaux (1945).
- <sup>18</sup> Y. GIRAULT-DANGELY, *La Presse Médicale.* 16 juin 1945, p. 327.
- <sup>19</sup> G. DARBOUX, Préface au traité de Math. Générales de E. Fabry (1909).